Garland Allen
LA CIENCIA DE LA VIDA
EN EL SIGLO XX
open access
BREVIARIOS

BREVIARIOS

del

FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

342

LA CIENCIA DE LA VIDA EN EL SIGLO XX

GARLAND E. ALLEN

La ciencia de la vida en el siglo XX

Traducción de
FRANCISCO GONZÁLEZ ARAMBURO

CONACYT
FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

Primera edición en inglés, 1975
Primera edición en español, 1983
Primera edición electrónica, 2017

Este libro se publica con el patrocinio del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Título original:
Life Science in the Twentieth Century

© 1975, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York
1978, Cambridge University Press, Cambridge
D. R. © 1983, Fondo de Cultura Económica
Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14738 Ciudad de México

Comentarios:
editorial@fondodeculturaeconomica.com
Tel. (55) 5227-4672

ISBN 978-607-16-4507-4 (mobi)
Hecho en México - *Made in Mexico*

A mi padre

PRÓLOGO

Corresponde a las ciencias una parte cada vez más grande del esfuerzo intelectual del mundo occidental. Cultivadas por sí mismas, junto con pretensiones religiosas o filosóficas, o con la esperanza de alcanzar innovaciones tecnológicas o de poner nuevas bases para la actividad económica, las ciencias han creado principios conceptuales distintivos, han forjado normas de la preparación y la práctica profesionales y han dado nacimiento a organizaciones sociales e instituciones de investigación características. Consecuentemente, la historia de las ciencias —astronomía, física y sus métodos matemáticos asociados, química, geología, biología y diversos aspectos de la medicina, y el estudio del hombre— muestra, a la vez, gran interés, con una complejidad excepcional y opone a la investigación e interpretación dificultades numerosas.

Desde hace más de medio siglo, un grupo internacional de eruditos ha estudiado el desarrollo histórico de las ciencias. A menudo, tales estudios han requerido del lector un grado considerable de competencia científica. Además, estos autores suelen escribir para un pequeño público de especialistas en el campo de la historia de la ciencia. De tal modo, tenemos la paradoja de que las ideas de los hombres que se han comprometido profesionalmente a elucidar el desarrollo conceptual y el influjo social de la ciencia no estén al fácil alcance del hombre instruido moderno, a quien le interesan la ciencia, la tecnología y el lugar que éstas ocupan en su vida y cultura.

Los editores y los autores de la Serie Historia de la Ciencia [de la Universidad de Cambridge] se han propuesto llevar la historia de la ciencia a un auditorio más amplio. Las obras que componen la serie tienen por autores a personas plenamente familiarizadas con la bibliografía erudita de su tema. Su tarea, que nada tiene

de fácil, ha consistido en sintetizar los descubrimientos y las conclusiones de la moderna investigación en materia de historia de la ciencia y presentarle al lector común un relato breve y preciso, que es a la vez un análisis de la actividad científica de los periodos principales de la historia de Occidente. Aunque cada tomo es completo en sí mismo, los diversos tomos en su conjunto nos dan una panorámica general comprensible de la tradición científica de Occidente. Cada tomo, además, comprende una amplia bibliografía de las materias de estudio.

George Basalla

William Coleman

RECONOCIMIENTO

Muchas personas han contribuido a la preparación de esta obra, unas con sus comentarios críticos, otras con una necesarísima ayuda práctica. Thomas Hall, Judith Swayze y Robert Kohler leyeron partes del manuscrito en diversas etapas de su preparación. Sus indicaciones y críticas resultaron valiosísimas para la redacción final de la obra. Dan Lane y Marvin Natowicz ayudaron a organizar las ilustraciones y las fuentes primarias. Louise Qualls pasó hábilmente a máquina las primeras redacciones del libro. Siento gran deuda de gratitud con Donna Bishop, que se encargó de preparar el índice. Quiero expresar mi agradecimiento también al personal de la biblioteca del Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachusetts; la mayor parte de este libro fue escrita, durante varios veranos, en esa destacada institución. Sin la ayuda de Jane Fessenden y su personal tan dispuesto a cooperar no habría sido posible llevar a cabo la tarea de seleccionar la vasta masa de información manejada. Por último, siento una especial gratitud para con mi esposa por haber soportado pacientemente el sinfín de planes de revisión.

G. E. A.

INTRODUCCIÓN

No obstante su título, este libro es menos una historia de la biología del siglo XX en su conjunto que la de unos cuantos campos escogidos de ésta, cuyo crecimiento y desarrollo son característicos del vasto dominio intelectual en que se ha convertido la biología general. Haré hincapié sobre todo en algunas cuestiones históricas acerca del crecimiento de la biología entre 1890 y 1965 y trataré de dar respuesta a las preguntas formuladas mediante ejemplos tomados de disciplinas biológicas específicas.

Es patente que los biólogos, alrededor de los años de 1890, 1920 o 1960, estaban concibiendo, en cada caso, clases de teorías fundamentalmente diferentes, y tenían nociones diversas acerca de lo que se podía aceptar como explicación válida de los fenómenos biológicos. ¿En qué consistían esas diferencias? ¿Cómo fue que surgieron? ¿Cuáles fueron los factores, internos y externos, respecto de la biología que influyeron en la modificación de los criterios explicativos? Esta obra proporcionará algunas respuestas posibles a estas preguntas y al propio tiempo describirá a grandes rasgos el desarrollo de las ciencias biológicas en el siglo XX. Las disciplinas biológicas que trataré no son sólo las que atrajeron más la atención de los propios biólogos en los periodos estudiados, sino también las que influyeron profundamente en los no científicos. Estos campos son los del desarrollo embrionario (especialmente la diferenciación celular y tisular), la herencia (sobre todo las teorías de Mendel y la cromosómica), la evolución (antidarwinismo, neodarwinismo y la teoría sintética), la fisiología general (los mecanismos fisiológicos de control), la bioquímica y la biología molecular. Cabe reconocer que esta selección no toma en cuenta campos importantísimos e influyentes como los de la inmunología, la protozoología, la bacteriología, la ecología, la paleontología, la conducta animal, la psicología y la an-

tropología física. De manera semejante, grandes movimientos que han influido en la biología o han brotado directamente de ella como los de la eugenesia, la ingeniería genética, el ambientalismo y el conductismo (así como su relación con las ciencias sociales), el problema de la radiación atómica y la reciente crisis ambiental han sido omitidos o sólo se les ha dado un tratamiento breve. Estas omisiones no pretenden sugerir que tales campos o movimientos hayan carecido de importancia, o que incluso hayan sido, en algunos casos, menos importantes que los elegidos. Pero es necesario llevar a cabo una selección para que la historia sea algo más que una árida crónica de "hechos", si se quiere descubrir las causas de los acontecimientos y describir las complejas conexiones recíprocas entre personas e ideas en una época determinada. La selección de los hilos que representarán el carácter de la trama completa de una época pasada es la tarea más importante y difícil de un historiador. Por supuesto, son muchas las maneras de entender la historia de un periodo o de un determinado conjunto de ideas; esto es lo que le da a la historia entendida como disciplina su riqueza y significado. Indudablemente, otro historiador, al estudiar este periodo, podría haber hecho una selección distinta, condicionada por inclinaciones diferentes o por una lectura distinta de los datos. Sin embargo, alguna realidad le corresponde a la historia y una determinada selección de los sucesos y las ideas retrata esa realidad con mayor fidelidad que otras. De modo que he tratado de exponer lo que a mi entender son las preguntas fundamentales que se formuló la biología cuando pasó del siglo XIX al XX. Al formularse tales preguntas, la biología se reorientó fundamentalmente a sí misma, reorientación con la que aún están luchando los biólogos de nuestros días.

Si algún mérito perdurable alcanza este libro, no obstante, consistirá menos en las preguntas a las que dé respuesta que en las que formule. Antes que sacar conclusiones definitivas, he sugerido zonas de influencia y relación recíproca entre personas e ideas, entre una ciencia y otra o entre la ciencia y la filosofía. No

hay ciencia que crezca en el vacío y parte de la tarea del historiador consiste en dilucidar las influencias que ejercen sobre la ciencia sus contextos social e histórico, así como los efectos que tiene esa ciencia en la sociedad que la rodea. No obstante, tales influencias y relaciones son a menudo escurridizas y los paralelismos que se pueden establecer entre dos campos no demuestran la existencia de conexiones causales. Sin embargo, si por lo menos algunos de los lectores de mi obra se sienten incitados a investigar con mayor precisión los problemas y preguntas que he planteado, sentiré que este texto ha cumplido su finalidad. La historia no es estática, sino que los sucesos y la interpretación que de ellos damos cambian constantemente. Por eso, la mejor historia trata de formular las preguntas con precisión para que otros puedan ir más allá e investigarlas de manera más completa.

La jerga de la historia de la ciencia suele distinguir entre las concepciones interioristas y las exterioristas. La *historia interior* de la ciencia concentra su atención en la historia intelectual de la ciencia; en cuestiones relativas al origen de algunas ideas y su comunicación de un científico o una época a otros. Se propone aclarar el aspecto más técnico del desarrollo de las ideas científicas (por ejemplo "¿cómo se desarrolló la teoría cromosómica de la herencia?" o "¿de qué manera surgió la teoría de la oxidación bioquímica de Warburg de su estudio de la respiración en células completas?"). La *historia exterior* de la ciencia se ocupa más de la interacción de los factores sociales, políticos, filosóficos y económicos (actuantes en el conjunto de una sociedad) y nos habla de ideas científicas en periodos particulares de la historia. Se propone indagar la doble vía por la cual las ideas científicas brotan de las condiciones culturales y, a su vez, influyen en aspectos futuros de la cultura. Este libro está dedicado en gran medida a la historia interiorista. En una obra de estas dimensiones fue preciso elegir a una de las dos para poder dar un hilo unificador a la narración. Por muchos conceptos, la historia exteriorista de la ciencia es la que posee probablemente mayor significado para el lector general. Empero, en un campo joven como la historia de

la ciencia en general o la historia de la biología en particular, el enfoque interiorista tiene que preceder, de muchas maneras, a la exteriorista. Es preciso conocer algunos detalles acerca de cómo se desarrolla una ciencia antes de preguntar cómo influyó en ese desarrollo la sociedad en general o cómo, a su vez, dicha ciencia influyó en ésta.

Inicialmente concebí este libro como una manera de sugerir algunas de las configuraciones del desarrollo dentro de la biología misma durante el siglo XX. Sin embargo, en los últimos años, las cuestiones que relacionan la biología con la sociedad durante el siglo actual han pasado a ocupar un lugar cada vez más destacado. Por desgracia, temas como los efectos de mutación genética de las radiaciones atómicas, la guerra química y biológica (sin exceptuar la guerra con herbicidas), la ingeniería genética, el control de la población, la llamada *revolución verde,* el darwinismo social y la eugenesia (sin exceptuar las controversias actuales acerca del CI, de la herencia y la raza) tuvieron que ser excluidos. De haberlos querido incluir me hubiese visto en la necesidad de modificar y redactar de nuevo grandes porciones del texto, lo cual, además de no serme posible, en última instancia no hubiese resultado conveniente. Constituyen el tema de otro libro, a cuya redacción pueden aspirar los valientes y optimistas.

Las dos décadas transcurridas desde 1950 hasta 1970 fueron testigos de un enorme estallido de actividad en las ciencias biológicas. En las disciplinas de la genética, la bioquímica, la citología y la biología molecular (entre otras) se han encontrado respuestas a preguntas formuladas desde mediados del siglo pasado. Sin embargo, tal estallido de actividad no es privativo de la biología contemporánea. Periodos semejantes de rápida y fructífera expansión se produjeron en los siglos xvii y xviii, a mediados del siglo xix y, de nuevo, durante las dos primeras décadas del siglo xx. En cada uno de estos periodos descollaron ciertas ideas, algunos campos de estudio y determinadas metodologías. Para el historiador estos temas dominantes son importantes para la caracterización de los diversos periodos de crecimiento de la ciencia de la biología.

Caracterizan a la biología contemporánea varios rasgos importantes. Uno de ellos es la firme creencia en que todos los problemas biológicos pueden estudiarse, en última instancia, al nivel molecular. Esta concepción no sostiene que los estudios a otros niveles de organización, como los de la célula, el órgano, el organismo entero o la población carezcan de valor. En efecto, algunos biólogos tienen una conciencia cada vez más clara de que es tan importante estudiar estos niveles superiores de organización como investigar los niveles inferiores, moleculares. La opinión de que la reducción de un fenómeno biológico complejo a sus componentes más sencillos (células o moléculas) constituye una explicación suficiente es menos común entre los biólogos de la década de 1970. No obstante, la revolución que se produjo en la biología molecular durante la década de 1950 y los primeros años de la de 1960 hizo hincapié en la importancia que tiene comprender la base molecular de los fenómenos biológicos antes

de tratar de abordar las interacciones más amplias, de nivel superior.

La biología contemporánea se halla marcada también por un punto de vista altamente experimental. El siglo XX ha sido testigo de los continuos esfuerzos de los biólogos por situar los campos de su actividad dentro de los dominios estrictos del análisis experimental. Esto significa no tanto la introducción de métodos más refinados de medición y descripción (por ejemplo, el uso del microscopio electrónico o la utilización de la estructura proteínica para la caracterización de una especie), como el método mediante el cual se formulan las hipótesis, de modo tal que se produzcan predicciones que puedan sujetarse a la prueba experimental. No obstante el hincapié hecho en la manipulación, la experimentación es tanto una manera de pensar como la ejecución de alguna operación específica. A este respecto, podemos decir que son dos los tipos de hipótesis formulables: los que pueden probarse (someterse a experimento) y los que no pueden probarse (que no pueden ser objeto de experimento). La hipótesis de que las plántulas se vuelven verdes a medida que germinan a causa de una necesidad interna de ser verdes es una hipótesis que no puede someterse a prueba. Por otra parte, la hipótesis de que las plántulas necesitan de la luz del sol para volverse verdes sí puede someterse a prueba; podemos exponer a la luz a un grupo de plántulas, y otro a la oscuridad mientras estén germinando. Si ambos grupos adquieren el mismo color verde, entonces queda desmentida la hipótesis y podemos rechazarla; otros factores podrán sujetarse a verificación de manera semejante. Por otra parte, si el grupo expuesto a la luz adquiere color verde y el que quedó en la oscuridad conserva su palidez, la hipótesis se ve corroborada. La virtud primordial del modo experimental y de los procedimientos de manipulación que lo acompañan, es que dan rigor a la investigación en torno de los procesos biológicos. Nos permiten distinguir entre ideas que se nos presentan como alternativas.

La predilección por la experimentación y el análisis bioquímico se ha interpretado a veces como si quisiese decir que los biólogos modernos han repudiado los métodos de la observación y la descripción que fueron parte descollante de la historia natural en el pasado. Aun cuando algunos biólogos, en años recientes, en la embriaguez de algún éxito molecular, han hablado condescendientemente de la "sencilla observación" o de los "anticuados métodos descriptivos", estos procedimientos siguen siendo el fundamento necesario de cualquier indagación biológica (o científica). Toda indagación comienza por alguna observación, ya sea de un organismo en el campo o de las características de una enzima en un tubo de ensayo. Y, al realizar sus experimentos, los investigadores de nuestros días tienen que ser tan buenos observadores de los detalles o las anomalías como lo fueron los más cuidadosos de los microscopistas o de los naturalistas de campo en las generaciones pasadas. Es verdad, sin embargo, que los biólogos modernos han exigido algo más que la observación y descripción de los organismos o sus procesos. Lo que exigen son los métodos del análisis experimental y el estudio de los procesos biológicos en cierto número de niveles, el principal de los cuales ha sido el de la interacción molecular.

Factores determinantes del surgimiento de la biología del siglo xx

La meta principal de este libro es mostrar de qué manera la biología, según se la cultivaba en el siglo xx —en historia natural, descriptiva y especulativa; en fisiología, mecanicista en gran parte—, se transformó en su molde del siglo xx: experimental, analíticamente rigurosa e integrativa. Tanto en los métodos como en la materia de estudio que caracterizan a la biología del siglo xx influyeron de manera considerable los adelantos de las ciencias físicas (es decir, de la física y la química) durante la última mitad del siglo xix y la primera parte del xx. Los biólogos, en la década de 1880 o en la de 1920, acudieron continuamente a los físicos y los químicos en busca de modelos de realización de las investigaciones científicas. Los biólogos tenían conciencia de la verdad de la acusación, lanzada a menudo contra ellos por quienes trabajaban en las ciencias físicas, de que su campo no era científico, de que no podían demostrar rigurosamente sus conclusiones y de que muchas de sus pruebas eran tenues e incompletas. A mayor abundamiento, reconocían cuán corto era el número de generalizaciones aceptadas en la biología (desde la selección darwiniana hasta las leyes biogenéticas y el concepto *herencia intermedia*) que podían comprobarse mediante experimento, el bastión mismo sobre el cual la física y la química del siglo xix habían levantado el estandarte de sus éxitos. Todos estos problemas se hicieron dolorosamente patentes en el frenesí que rodeó la obra de Darwin durante los últimos 40 años del siglo xix. Argumentos y contraargumentos entre Darwin, sus seguidores y sus opositores pusieron de manifiesto multitud de opiniones encontradas, ninguna de las cuales había sido objeto de prueba experimental clara. Por supuesto, los experimentos se habían usado continuamente en un campo de la biología, el de la fisiología, pero en la mayoría de los demás campos (con excepción de la bacteriología y de la bioquímica en la última mitad del siglo xix)

la utilización de los experimentos había sido inexistente o, en el mejor de los casos, esporádica. Antes de 1890 no existió una tradición experimental, en cuanto tal, en las esferas de la citología, la embriología, la evolución, la población y la biología de campo. Aun el estudio de la herencia, mediante los cruces experimentales, había sido más un arte —sobre todo en manos de los criadores prácticos— que una rigurosa ciencia experimental. Fue el siglo XX el que presenció el florecimiento del método experimental en todas las esferas de la biología.

El primer campo que se constituyó como alta y explícitamente experimental en el siglo XIX fue la fisiología. En 1847 un grupo berlinés conocido con el nombre de *materialistas médicos* (Hermann von Helmholtz [1821-1894], Ernst Brücke [1819-1896]) dio a la publicidad un manifiesto en el que pedían la reintroducción en la biología de los métodos físico-químicos, por lo cual entendían, en gran parte, el análisis experimental. Aislaron órganos del cuerpo y los sujetaron a experimentos de perfusión (es decir, hicieron pasar líquidos de composición conocida a través de las venas y las arterias del órgano); estimularon músculos y nervios con corrientes eléctricas, registraron el paso de los impulsos por las vías nerviosas y midieron las propiedades ópticas de lentes aislados, de las retinas y demás partes de los ojos de los vertebrados. Concibieron al organismo como una máquina compleja, como un mecanismo cuyo funcionamiento el hombre podría comprender con las herramientas de la física y la química. Su enfoque fue reduccionista por cuanto pretendieron descomponer el organismo y estudiar aisladamente sus partes: reducir el todo a sus partes componentes. Su enfoque fue fisicoquímico en que los métodos de medición y análisis empleados los tomaron directamente de los laboratorios de física y química. Fueron experimentales en tanto que procuraron comprobar sus hipótesis con sistemas vivos en los que estudiaron sólo una variable por vez. Esta tradición experimental fue mantenida y robustecida en el campo de la fisiología durante las últimas décadas del siglo XIX

gracias a la obra de François Magendie (1783-1855), Claude Bernard (1813-1878), John Scott Haldane (1860-1936) y otros. Estos investigadores, que habían rechazado el mecanicismo supersimplificado de la Escuela de Berlín, buscaron métodos experimentales para estudiar problemas más amplios de la fisiología animal, problemas que tenían que ver con la integración de funciones de numerosos órganos y sistemas. En particular, la obra de Bernard destacó el importante papel desempeñado por todos los procesos fisiológicos en el mantenimiento de la constancia del ambiente interno general del cuerpo. Consideró que la manera correcta de abordar la fisiología consistía menos en el aislamiento de órganos respecto de los procesos corporales totales que en el estudio de los cambios, o falta de cambios, en la constitución química de los fluidos del cuerpo. La obra de Bernard y sus seguidores indicó que era posible ser experimental y riguroso sin caer en un mecanicismo ingenuo.

Particular significación en el desarrollo del enfoque experimental de la biología durante el siglo XIX tuvo la escuela de fisiología vegetal encabezada por Julius Sachs (1832-1897) durante la década de 1870 y la de 1880 en Würzburg. Mediante la utilización de los métodos del análisis químico estudió los efectos de las propiedades iónicas sobre las células vegetales y el papel desempeñado por la clorofila en la fotosíntesis, aparte de los ingeniosos experimentos que efectuó en materia de transpiración en las plantas (pérdida de agua a través de las hojas). Sachs estaba imbuido en las concepciones mecanicistas de los materialistas médicos de Berlín; también conocía a fondo la moderna fisicoquímica de su tiempo, pues era íntimo amigo de Svante Arrhenius (1859-1927), el químico sueco a quien debemos la teoría de la disociación electrolítica (de los iones). La influencia de Sachs se mantuvo gracias a sus enseñanzas (fue maestro de Jacques Loeb y de Hugo de Vries, entre otros) y mediante un manual de gran influjo (*Manual de botánica,* 1868).

La propagación de los métodos experimentales desde la fisiología hasta campos que previamente fueron descriptivos tuvo lugar primero en la embriología, durante la década de 1880, gracias a la aparición de la *mecánica del desarrollo* de Wilhelm Roux (1850-1924). Este investigador y sus seguidores tomaron su experimentalismo sobre todo de la fisiología, pero hicieron continuas referencias a la física y a la química en calidad de modelos del trabajo científico que todos los biólogos deberían emular. Desde la embriología, el enfoque experimental se extendió hasta la citología y la herencia y, por último, a la teoría de la evolución. Cada caso presenció una transformación de la clase de preguntas formuladas y de los métodos empleados para darles respuesta, que dejaron de ser descriptivos y especulativos para volverse experimentales y cuantitativos. Hacia la década de 1930, la mayoría de los campos de la biología, con excepción tal vez de la paleontología y la sistemática, proclamaba en voz alta que habían realizado avances nuevos gracias al uso del análisis experimental y de los métodos de la física y la química. Los biólogos, excediéndose quizá en sus protestas, les recordaron de manera continua a sus lectores (y, presumiblemente, a sí mismos) que sólo mediante la utilización del reduccionismo fisicoquímico o de la experimentación rigurosa se podían realizar avances firmes. Y algunos de ellos, en cuyos campos, como el de la herencia, se había avanzado a pasos agigantados, podían afirmar que habían llegado al nirvana: la biología era una disciplina tan científica como la física y la química.

La admiración que la mayoría de los biólogos del principio del siglo xx sintieron por las ciencias físicas fue siempre a una determinada distancia, así en lo que se refiere a los conceptos como en el tiempo. De hecho, la mayoría de los biólogos sabía relativamente poca física o química, y lo que sabía era lo que había aprendido en la escuela, por lo común, de 20 a 30 años antes. De modo que existió siempre un rezago entre la clase de física y química que se cultivaba en los laboratorios de dichas ciencias y la

que estaban utilizando los biólogos para revolucionar sus propias disciplinas. Fue sólo más tarde, en las décadas de 1930 y 1940, cuando investigadores dotados de una buena preparación y reconocimiento que los acreditaban en el campo de las ciencias físicas comenzaron a ingresar en el campo de la biología, sobre todo en el de la genética molecular, con profundos resultados. Los biólogos que llevaron a cabo la transformación estaban familiarizados con las ciencias físicas, a las que deseaban emular, de manera por demás somera y de segunda mano. La emulación de las ciencias físicas no llegó a su fin para la biología al aceptar sus ramas más importantes los métodos experimental y fisicoquímico. La misma física no era una ciencia estática sino que, en el preciso periodo en que los biólogos estaban utilizando sus métodos, la física sufrió una revolución interna de profundo sentido. El periodo comprendido entre 1890 y 1920 fue testigo del descubrimiento de los rayos X y del surgimiento de las teorías cuántica y de la relatividad, con lo que dio comienzo un debate filosófico que socavó los cimientos de la concepción de la materia y de la naturaleza de la realidad. Ya no se consideró que los átomos fuesen cuerpos mecánicos —las unidades duras e impenetrables de Newton o Dalton—, sino que se les vio como centros de fuerza eléctrica con propiedades magnéticas y partículas subatómicas. No se podía situar a los electrones en puntos específicos del espacio, sino que se les debía describir en términos de campos de probabilidad. Y en química se fue imponiendo con claridad cada vez mayor la idea de que conocer toda la estructura y las propiedades subatómicas de un elemento no permitía predecir las propiedades de ningún compuesto en que figurase dicho elemento. Las preguntas de qué era lo real o cuál la naturaleza de la materia ya no se podían responder de manera sencilla; de hecho, para algunos, nada parecía ser real y la ciencia pasó a ser considerada cada vez más tan sólo un entramado conceptual que el hombre le imponía al universo. Los átomos eran ficciones, y los atributos de cualquier parte aislada no eran los mismos que esa parte manifestaba cuando interactuaba con otras en un todo. No se escon-

día recurso ninguno al misticismo en tales argumentos, sino únicamente un cambio profundo en lo que reconocían los hombres que podían señalar como la "verdadera" realidad. Los físicos se apartaron de la filosofía mecanicista a la antigua usanza, que representaba el universo y todas sus partes a manera de una máquina, constituida por una serie de partes que chocaban individualmente unas con otras de modo mecánico. Abrazaron, en cambio, una visión más compleja e interactiva de los fenómenos naturales. La totalidad de algo no podía conocerse a partir de la suma de sus partes, y su naturaleza no se podía predecir conociendo simplemente todos los atributos de las partes estudiadas por separado. Esta nueva concepción de la física encontró expresión en los escritos de Ernst Mach (1836-1916), Max Planck (1858-1947), Erwin Schrödinger (1887-1961) y Alfred North Whitehead (1861-1947).

Poco después de la primera Guerra Mundial, el nuevo punto de vista de la física comenzó a penetrar en la biología mediante el umbral de la fisiología, con las investigaciones sobre la integración y el automantenimiento nerviosos iniciadas por Charles Scott Sherrington (1857-1952) y Walter Bradford Cannon (1871-1945) y sobre la química de la sangre realizada por Lawrence J. Henderson (1878-1942). Sherrington y Cannon fueron más allá de los sencillos modelos mecanicistas de neurofisiólogos anteriores como Helmholtz, al mostrar que las propiedades del sistema nervioso en su conjunto no eran simplemente la suma de las propiedades de las neuronas individuales. Henderson, a su vez, mostró que las capacidades amortiguadoras de la sangre (la capacidad de mantener la neutralidad química a pesar de la adición de ácidos o bases) eran función de un complejo de sistemas interactuantes, cuyas propiedades amortiguadoras eran más notables que las que se podrían haber predicho a partir de las capacidades amortiguadoras de cada componente por separado. La nueva filosofía en la forma como surgió en la fisiología (no tuvo un único nombre) se expresó también en la genética como oposición al concepto clásico *gen* y a su hincapié en las partículas dis-

cretas, o genes, de las células germinales; y en la biología molecular, en años más recientes, en los trabajos sobre retroalimentación y procesos integrativos en los sistemas enzimáticos.

Así pues, el experimentalismo y las concepciones mecanicistas descollaron en la biología entre 1890 y 1915 conforme a modelos inspirados sobre todo en las ciencias físicas (por medio de la fisiología), tal cual eran en las décadas de 1850, 1860 y 1870. En la década de 1920 comenzó a discernirse una tendencia menos mecanicista, consistente en un rechazo de la tendencia simplista a reducir todos los fenómenos biológicos a interacciones moleculares. Esta tendencia, que representaba a los organismos más como totalidades, como sistemas interactuantes, se inspiró también en la física (mediante la fisiología), que esta vez fue la física nueva de comienzos del siglo xx.

Filosofía y biología

Bajo el surgimiento del experimentalismo en la biología, a fines del siglo XIX, encontramos un cambio filosófico fundamental en la visión de la realidad. Este periodo presenció la propagación del materialismo filosófico desde la fisiología hasta la mayoría de las demás esferas del pensamiento biológico, el cual sustituyó al idealismo que había subsistido en campos como los de la embriología, la taxonomía, la anatomía comparada, la evolución y la conducta animal. En la esfera de la embriología, el idealismo se expresaba mediante la teoría de la preformación. En el campo de la taxonomía, el idealismo se manifestó en la doctrina de los tipos y el concepto *inmutabilidad de las especies*. En la anatomía comparada el idealismo floreció a principios del siglo XIX como la doctrina de los tipos, la morfología idealista de Cuvier y Owen. En la teoría de la evolución, el idealismo se hizo patente en el neolamarckismo, la doctrina de la ortogénesis y todas las teorías que afirmaban la existencia de una direccionalidad y un fin (teleología) en el desarrollo evolutivo. Y, en la esfera del estudio de la conducta (animal y humana), el idealismo campaba por sus respetos bajo la forma del antropomorfismo, un fuerte apoyo en los instintos para explicar el origen de todas las pautas "básicas" de conducta y la idea de una "naturaleza humana" básica. Todo este idealismo tuvo que ceder su lugar, primero en la fisiología de mediados de siglo XIX y gradualmente en los demás campos, a medida que transcurrieron los primeros años del nuevo siglo. Para comprender el cambio de visión filosófica, convendrá definir de manera exacta los conceptos *idealismo* y *materialismo*. No tendría caso intentar la definición comprensiva de términos tan ampliamente utilizados (y mal empleados), pero es necesario llegar a alguna definición aceptable para la comprensión de lo que más tarde se examinará en este libro.

El idealismo, en su forma más pura, es la opinión de que en el mundo la mente, la *idea,* el concepto abstracto es lo primario y de que la materia es lo secundario. La idea antecede a la estructura material, la cual refleja a la idea y es, de hecho, su realización. Los idealistas afirmarían, por ejemplo, que el concepto *gato* precedió a la forma material de los gatos según los vemos (en el Plan Divino, quizá, o en la Mente del Creador). Cada objeto material es una copia imperfecta de este tipo ideal. Este último, a su vez, sólo puede llegar a conocerse mediante el estudio de sus copias imperfectas. Las ideas son las causas motivadoras, organizadoras de los fenómenos materiales tal cual los vemos. Los idealistas dan primacía a la percepción antes que a los fenómenos mismos, y algunos idealistas han llegado al extremo de afirmar que no existe realidad externa ninguna y que sólo existe el mundo de las ideas, de la percepción sensible. El uso filosófico más estricto del término *idealismo* debe distinguirse de su acepción coloquial, que a menudo califica con el término *idealista* a todo aquel que se considera optimista o que cree que el mundo puede ser mejor de lo que es por el momento. Este último uso tiene un significado mucho más restringido, aun cuando no sea necesariamente incompatible con la acepción más amplia del término. Un ejemplo de idealismo científico lo tenemos en la concepción platónica predarwiniana de las especies como grupos abstractos, inmutables, formados por la mente del Creador.

El materialismo es la opinión de que la materia existe con anterioridad e independencia de todas las percepciones sensibles o ideas acerca de su naturaleza y organización. Los fenómenos del mundo se deben todos a la materia en movimiento, que obra conforme a leyes cognoscibles. La mayoría de los materialistas, cualquiera que pueda ser su escuela, está de acuerdo en que el universo y sus fenómenos tienen una existencia independiente del hombre y sus percepciones. Las teorías y las ideas acerca del universo pueden reflejar, con grados variables, esta verdadera realidad, pero la naturaleza material viene primero. Las ideas acerca de la naturaleza vienen después y se derivan de la realidad

material previamente existente. Jacques Loeb y otros científicos que afirmaron que la vida no es más que la química de sistemas reactivos complejos, con su propia existencia independiente del hombre, son ejemplos del punto de vista materialista en biología. Desde el siglo XVII, las ciencias naturales han adquirido un punto de vista cada vez más materialista, desde el atomismo de Boyle y Newton hasta el de La Mettrie y Trembley en el siglo XVIII, y el de Dalton y la escuela de materialistas médicos, con Helmholtz a la cabeza, en el siglo XIX. Al igual que el término *idealismo,* el de *materialismo* tiene también dos acepciones, una filosófica general y otra coloquial. En este último caso solemos decir de alguien excesivamente interesado en las cosas físicas, en los bienes y mercancías que es un "materialista". A lo largo de este libro, emplearé los términos *idealismo* y *materialismo* estrictamente en su acepción filosófica, que no en sus sentidos coloquiales.

En el siglo XIX hubo dos clases de materialismo. Uno fue el *materialismo mecanicista,* al que en lo sucesivo llamaré sencillamente mecanicismo, o filosofía mecanicista; al otro lo llamaré *materialismo holístico* (al que en filosofía e historia se le ha llamado *materialismo dialéctico*), y a veces me referiré a éste llamándolo sólo *holismo*. El materialismo mecanicista sostiene que la mejor manera de comprender cualquier fenómeno consiste en estudiar sus partes individuales que interactúan. Las partes se estudian por separado y el todo se reconstruye como suma (y nada más) de estas partes. Los mecanicistas no prestan mayor atención a las complejas interacciones entre las partes sino que se esfuerzan por caracterizar a cada parte en y por sí misma. Sobra decir que la realidad práctica exige a menudo que en biología, o en cualquier otra ciencia, las partes se estudien de una en una para recabar información significativa con los métodos de que se dispone. El biólogo que estudia un solo sistema enzimático o una sola neurona no es necesariamente un mecanicista en filosofía. Pero si el biólogo trabaja de manera exclusiva con sistemas aislados, prestando sólo atención nominal a la relación de esos sistemas con el todo o

cree que el todo es cognoscible meramente como la suma de las partes individuales, entonces se trata de un mecanicista. Al materialismo mecanicista se le ha asociado a menudo con la metodología del reduccionismo. El *reduccionismo* es la idea de que la comprensión más cabal de cualquier fenómeno se da cuando éste puede descomponerse —reducirse— hasta su más bajo nivel (accesible) de organización. El reduccionista que quiera comprender una máquina tratará de reducir su funcionamiento a unos cuantos principios básicos de palancas o engranes que interactúen de maneras precisas. El enfoque que un reduccionista hará de una célula consistirá en descomponerla en sus átomos y moléculas. Aun cuando el reduccionismo no esté ligado exclusivamente con el materialismo mecanicista, a lo largo de la historia reciente de la biología la mayoría de los reduccionistas ha sido, filosóficamente, también materialistamecanicista.

El *materialismo holístico* (o dialéctico) sostiene que el estudio de las partes aisladas no es la manera más precisa de comprender la realidad. Los materialistas holistas no creen que el todo es igual a algo más que la suma de sus partes de alguna manera misteriosa, es decir, en virtud de alguna fuerza vital o incognoscible. Mantienen, sin embargo, que lo importante no es simplemente la suma total de las partes individuales *sino la forma como interactúan*. Los materialistas holísticos sostienen que una de las características de las partes es la naturaleza de su interacción con las demás partes del todo y que, de hecho, no podemos conocer la parte sin tener conocimiento de sus interacciones, porque también éstas definen su carácter. Así pues, aun cuando los mecanicistas holistas no menosprecian el estudio de las partes por separado, buscan también estudiar esas partes en el contexto de la totalidad a la que pertenecen. Por ejemplo, un mecanicista holista podría estudiar una sola célula nerviosa para determinar sus respuestas, sus características de conducción y demás cosas por el estilo, pero no habría de afirmar que esto nos proporciona una necesaria comprensión de cómo actúa la célula dentro del organismo intacto. Un mayor estudio de los haces nerviosos, del sistema nervioso,

de la composición de los fluidos del cuerpo y del equilibrio hormonal tendría que efectuarse antes de que pudiese trazarse el cuadro del funcionamiento de los nervios en su marco biológico (de la vida real).

Las distinciones entre el materialismo y el idealismo, o entre el materialismo mecanicista y el holístico o dialéctico, son válidas para las maneras de considerar la totalidad de la experiencia y no únicamente para los campos parciales a los que llamamos *ciencias naturales*. El materialismo mecanicista fue aplicado por Descartes y Helmholtz tanto al mundo psíquico como al físico. El materialismo dialéctico fue utilizado con gran vigor por Marx para el estudio de la sociedad, de las relaciones humanas, de la economía y de la historia. Y el idealismo ha constituido una manera de ver el mundo desde los griegos hasta nuestros días. Aun cuando, a lo largo de esta obra, tendremos que ocuparnos de estas concepciones por lo que tienen que ver con la filosofía de la ciencia (y de la biología en particular), es importante tener presente que en el mundo real nadie, científico o no, es un 100% materialista o idealista, mecanicista o dialéctico en su pensamiento. La persona de la que decimos comúnmente que es mecanicista podrá serlo buena parte de su tiempo, pero habrá de abrigar también, en grados variables, convicciones del materialismo dialéctico o aun del idealismo en su manera de abordar algunos problemas. Algunas personas serán incongruentes y pensarán tanto idealista como materialistamente acerca del mismo conjunto de problemas. Otras pensarán como materialistas en lo relativo a un conjunto de problemas (por ejemplo, acerca del mundo material fuera del hombre) y como idealista en lo que respecta a otro conjunto (por ejemplo, acerca del saber humano o de cuestiones sociopolíticas).

Lo mismo biólogos que historiadores han contrapuesto a menudo el término *mecanicismo* al de *vitalismo*. El vitalismo es una forma biológica del idealismo que descubre una diferencia cualitativa entre las fuerzas, las leyes que gobiernan el funcionamien-

to de los sistemas vivientes con el de los inertes. Los vitalistas sostienen que anima a los organismos una fuerza, un conjunto de propiedades que no tiene su contraparte en el mundo inorgánico. Las notables capacidades de autorreparación o de reproducción que caracterizan a los sistemas vivientes, son producto, según los vitalistas, de fuerzas que la ciencia no puede explicar o investigar. Estas fuerzas existen con anterioridad a los procesos orgánicos y son las que dirigen dichos procesos. Desde un punto de vista filosófico, el vitalismo, como variante del idealismo, se opone a todo materialismo, lo mismo al dialéctico que al mecanicista. Tradicionalmente, los materialistas mecanicistas son los que con mayor vehemencia y constancia han hablado contra el vitalismo a lo largo de la historia de la biología. Pero a medida que un número cada vez más grande de biólogos (en especial fisiólogos), en las décadas de 1920 y de 1930, comenzó a adoptar un enfoque holista, se encontró en oposición al vitalismo tal como lo habían hecho sus colegas mecanicistas. El vitalismo ha cobrado diversas formas; aun en el siglo xx ha persistido con diversos ropajes. La *entelequia* de Hans Dietrich, el principio de *emergencia* de Henri Bergson y el concepto *mente* del padre Teilhard de Chardin poseen en común un fundamento vitalista: ven algo diferente —una fuerza, un principio o proceso— que actúa en los sistemas vivos y no se encuentra en los sistemas sin vida. En efecto, ha sido ese algo diferente lo que ha sido utilizado por los vitalistas para caracterizar la diferencia cualitativa que se descubre entre los sistemas vivientes y los no vivientes.

Conclusión

¿Qué fue lo que llevó a los biólogos de la década de 1890 y de principios de la de 1900 a inclinarse tan acusadamente por los métodos y los ejemplos de las ciencias físicas? ¿Quiénes fueron los biólogos que llevaron a cabo la transición? Las respuestas que se pueden dar a tales preguntas no dejan de estar relacionadas entre sí. Los biólogos que más marcadamente se inclinaron hacia la emulación de las ciencias físicas fueron los trabajadores jóvenes, los nacidos después de 1865. Su cambio de actitud se produjo primordialmente a manera de reacción contra las preocupaciones y los métodos de la generación más vieja de biólogos —que en algunos casos fueron sus maestros— predominantes en la escena de la biología durante el periodo posdarwiniano. Al buscar concepciones sustitutivas de las ideas descriptivas y especulativas de sus mayores, los investigadores más jóvenes volvieron sus ojos a las ciencias físicas, a las que desde hacía tiempo se consideraba como las más exactas (y, por consiguiente, científicas) de las ciencias naturales.

Para determinar cuáles fueron las ideas y los métodos contra los cuales reaccionaron los biólogos más jóvenes es necesario comprender algo de la opinión prevaleciente en la biología del siglo XIX. En muy grande medida, dicha opinión estuvo condicionada por la enorme revolución que se produjo en el pensamiento biológico a partir de la teoría de Darwin. Aun cuando otros campos del pensamiento biológico, como los de la fisiología general, la química fisiológica y la bacteriología se hallaban realizando grandes avances en el último cuarto del siglo XIX, fue el pensamiento darwiniano —el tema mismo de la evolución, así como el modo de explicación de Darwin— lo que invadió y preocupó el pensamiento de la mayoría de los investigadores intelectuales que se llamaban biólogos.

I. LA INFLUENCIA DEL PENSAMIENTO DARWINIANO EN LA BIOLOGÍA DE FINES DEL SIGLO XIX

La obra de Darwin ejerció una profunda influencia en la biología en dos direcciones harto distintas entre sí. Una de ellas fue el enorme interés que generó por el estudio de la filogenia animal y vegetal y el enfoque que le dio a ésta. Una vez que en los círculos científicos fue aceptado el concepto básico de la evolución se hizo posible, y se convirtió en actividad enormemente popular, trazar la historia filogenética de toda clase de especies. Tan predominantes llegaron a ser los fines de la filogenia durante los últimos 40 años del siglo xix que virtualmente todas las disciplinas biológicas, con excepción quizá de la fisiología general y de la bioquímica, pasaron a segundo plano respecto de la teoría evolutiva o se pusieron a su servicio. Una segunda dirección fue la metodología que estableció Darwin (sobre todo en *El origen de las especies*). Darwin escribió en esta obra que había procedido de una manera básicamente inductiva; que había reunido vastas cantidades de información, de datos a los que su teoría general de la selección natural había cubierto luego como una sombrilla. La idea de la selección natural era para Darwin una generalización inductiva que daba sentido a una multitud de datos por lo demás dispares.

En realidad, los estudios históricos han mostrado que Darwin procedió mucho menos inductivamente de lo que había sostenido o de lo que había decidido declarar en sus libros. No obstante, la imagen que el enfoque darwiniano presentó al público científico en los últimos años del siglo se fundó primordialmente en la inducción. Cada vez más, el legado metodológico de Darwin fue asignando un elevado valor a un tipo comprensivo de teoría en gran escala, capaz de abarcar toda clase de cuestiones, todo tipo de preguntas. Este legado alcanzó suprema importan-

cia para el condicionamiento del desarrollo de un gran número de teorías ambiciosísimas que hicieron aparición hacia fines del siglo XIX.

La influencia metodológica de Darwin se propagó en otra dirección, relacionada con la anterior. Sacó apoyos para la teoría de la selección natural de muchos otros campos de la investigación biológica. La sistemática, el cultivo y la cría de plantas y de animales por profesionales, la biogeografía, la anatomía comparada, la ecología y la embriología fueron esferas cuyos descubrimientos quedaron incorporados a los argumentos de *El origen de las especies*. Al obrar de tal manera Darwin obtuvo apoyo para su idea general de la evolución por selección natural; demostró también la potencia de cualquier teoría que puede, mediante un solo concepto, poner en relación recíproca testimonios procedentes de tantos y diversos campos de la biología. Así pues, mientras las amplias generalizaciones trazadas por Darwin sirvieron como sombrilla bajo la cual se pudieron recoger testimonios procedentes de muchos campos aparentemente diversos de la biología, el uso de los datos procedentes de tantos campos dio un nuevo apoyo a las generalizaciones. La moneda metodológica del legado de Darwin tuvo dos caras, y cada una de ellas apoyó a la otra.

Al mismo tiempo, la teoría darwiniana tropezó con varios problemas, sustantivos y metodológicos. El elemento principal de los problemas sustantivos fue la afirmación de Darwin, sin contar con ninguna prueba directa, de que las variaciones pequeñas, heredables, surgían y persistían en una población. Todo el mecanismo de la evolución por selección natural se apoyaba en esta idea, ya que, si las pequeñas variaciones individuales que se encuentran en una población no son heredables, la selección en pro o en contra de ellas no produciría cambio ninguno en la composición de la población y no tendría lugar evolución ninguna. Por consiguiente, la naturaleza de las variaciones —su ori-

gen y herencia— se convirtió en tema al que se le prestó considerable atención durante el periodo posdarwiniano.

El gran problema metodológico de toda la obra de Darwin consistió en que el mecanismo de la selección natural no podía sujetarse, en aquel tiempo, a prueba experimental directa. Aun cuando el propio Darwin mencionó experimentos en materia de selección artificial (efectuados por criadores y cultivadores de animales y de plantas), utilizó estos experimentos sólo como un modelo (una analogía) de la selección natural. No demostró que la selección en la naturaleza se efectuase de la misma manera.

La ciencia de la morfología

Quizá se comprenda mejor la magnitud y la profundidad de la influencia de Darwin en función de la importancia que alcanzó el campo de la morfología en las décadas de 1860, 1870 y 1880. La morfología, que por definición es el "estudio de la forma", abarcaba cierto número de disciplinas que hoy consideraríamos campos independientes dentro de la biología: la anatomía comparada, la embriología, la paleontología y la citología. Aun cuando la morfología, como campo de la biología, ha tenido una larga historia, con métodos y metas cambiantes, en el periodo posdarwiniano perseguía tres fines primordiales.

Uno de ellos era determinar la *unidad básica del plan* oculta en la diversidad de las formas vivientes. En particular, esto significaba descubrir lo constante en la forma animal o vegetal y distinguirlo de lo transitorio o adaptativo. Los morfólogos estaban convencidos de que los organismos vivos fueron construidos conforme a un plan fundamental, o cuando mucho de acuerdo con un corto número de planes que habían sufrido modificación durante su desarrollo en el pasado. El método principal para el descubrimiento de tal unidad era la comparación. Esto requería la observación de todas las etapas de la historia de la vida del organismo, desde el óvulo fecundado hasta el adulto, y la comparación de las etapas correspondientes de una forma con las de otras formas (especies o grupos más generalmente relacionados). La anatomía comparada, la más desarrollada de las ciencias comparativas del siglo XIX se proponía descubrir la unidad del plan mediante el estudio de las partes homólogas (de estructura similar, aun cuando no necesariamente de funcionamiento semejante) de organismos adultos de grupos muy diferentes (véase la figura I.1.).

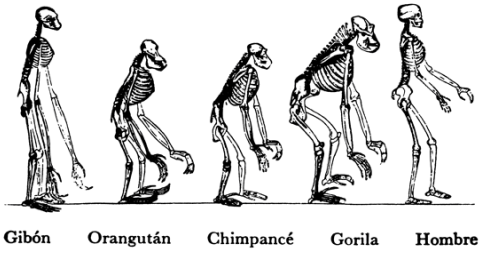


FIGURA I.1. *Los morfólogos utilizaron la anatomía comparada como uno de los principales argumentos para deducir las relaciones filogenéticas. [Tomado de* The Evolution of Man, *de Haeckel (Nueva York, 1979), II, p. 178.]*

Una segunda meta de la morfología era encontrar el ancestro común, la forma arquetípica, que relacionaba a dos (o más) grupos divergentes de organismos o que era el progenitor antiguo de una sola línea moderna. Descubrir un arquetipo era reconstruir, a partir de datos fósiles, embriológicos o anatómicos, el organismo imaginario que podría haber dado origen a varios grupos divergentes. Por ejemplo, por medio de estudios de formas larvales y adultas de los cordados primitivos, de gusanos segmentados y de estrellas de mar, los morfólogos trataron de trazar, en varios *fila* invertebrados, el tipo ancestral vertebrado. Uno de los más célebres intentos de encontrar un ancestro común fue el que realizó un gran partidario de Darwin, Ernst Haeckel (1834-1919). En su *Morfología general,* de 1866, Haeckel trató de mostrar el origen común de todos los organismos multicelulares a partir de un solo antepasado, semejante a una gástrula (una de las primeras etapas del desarrollo embrionario), como la de la figura I.2. La *Gastraea* era una forma inexistente, y la teoría de Haeckel fue un fútil esfuerzo de imaginación. Pero fue representativo de un caso extremo de lo que era una tendencia mucho más general dentro de la morfología: la búsqueda de eslabones comunes entre grupos divergentes.

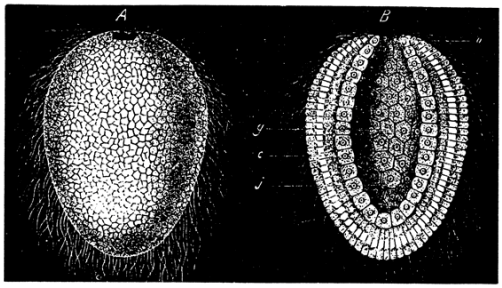


FIGURA I.2. *Para Haeckel, la gástrula era el arquetipo de todos los organismos multicelulares. La gástrula de la esponja cretácea (arriba) representaba a la* Gastraea *primigenia para Haeckel.* a) *gástrula entera;* b) *corte longitudinal, donde se ve la estructura de dos capas. [Tomado de la obra de Haeckel,* The Evolution of Man *(Nueva York, 1879), I, p. 195.]*

Una tercera meta de la morfología fue la reconstrucción de árboles genealógicos, de filogenias (del curso evolutivo de los *fila* a lo largo del tiempo). Los testimonios para la formación de árboles genealógicos se tomaron de la anatomía comparada, el registro de fósiles y el estudio cuidadoso del desarrollo embrionario. Por ejemplo, basándose en la idea de la *ley biogenética* de Haeckel (que dice que todo organismo, en su desarrollo embrionario individual, recorre las principales etapas adultas de la historia filogenética de su especie), les bastaba a los morfólogos con observar cómo se desarrollaba un organismo a partir de un óvulo fecundado para ver en miniatura la sucesión del pasado evolutivo de la especie. *Filogenizar* llegó a convertirse en la preocupación predominante de muchos de los morfólogos del siglo pasado. Con celo arrogante, estos investigadores se pusieron a construir alegremente árboles genealógicos; desde los de los moluscos y los gusanos hasta el del hombre (véase, por ejemplo, el árbol genealógico del hombre de la figura I.3.). El hecho de que los testimonios de muchos de esos árboles genealógicos fuesen circunstanciales no preocupó a muchos de los morfólogos. El método básico de inferir relaciones a partir del estudio de los datos anatómicos y embriológicos fue justificado por el gran morfólogo estadunidense William Keith Brooks, de la Universidad John Hopkins, con las palabras siguientes (1882):

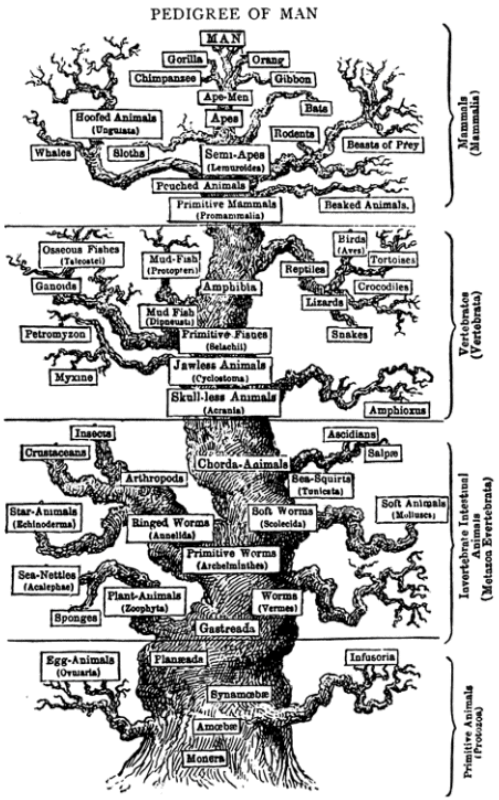


FIGURA I.3. *El árbol genealógico del hombre según Haeckel. [Tomado de* The Evolution of Man *(Nueva York, 1879), II, p. 188.]*

Los testimonios utilizados para la construcción de filogenias son circunstanciales, no conducen más que a conclusiones generales, y una serie completa de fósiles es la única prueba absoluta que podríamos tener; pero, a falta de esta prueba, las conclusiones sacadas del estudio de los animales vivientes se convierten en extremadamente plausibles en virtud del hecho de que los miembros fósiles de los grupos más modernos de animales, como los mamíferos y las aves, son precisamente las formas que las evidencias provenientes de otras fuentes nos llevarían a esperar […] y el intento de leer e interpretar los registros que tenemos, y de trazar la historia de la vida con la mayor exactitud posible, es del todo legítimo, por consiguiente, y con razón puede merecer la atención del morfólogo.

Por su extremado interés en la anatomía comparada, la embriología y la paleontología, los morfólogos prestaron mucha menor atención al estudio de la fisiología. Aun cuando los biólogos más concienzudos consideraban que la función de un órgano era importante para la comprensión de su estructura, sus investigaciones rara vez tomaron datos de la fisiología. Por ejemplo, se podían clasificar los órganos funcionalmente, según hiciesen contacto o no con el mundo exterior, pero esto le preocupó menos al morfólogo, en última instancia, que la clasificación basada

en la estructura. La razón de esto se hallaba muy arraigada en la tradición morfológica. Por definición, la morfología se ocupaba ante todo y sobre todo de la forma; por eso, su metodología principal era la anatomía comparada, con su hincapié en las estructuras, los especímenes tipo o las formas arquetípicas. Las influencias funcionales en las estructuras creaban sólo modificaciones, adaptaciones o variaciones de la forma arquetípica. De tal modo que poner todo interés en el dato funcional podía estorbar la visión de la configuración formal subyacente, puesto que órganos que no tenían la menor relación estructural conocida (como el ala de un pájaro y el de una mariposa) podían tener empero la misma función. Para la mayoría de los morfólogos era patente que la información funcional no tenía un valor para la comprensión de la unidad de los tipos orgánicos tan fundamental como el de la información estructural. Algunos morfólogos, como el estadunidense Charles Benedict Davenport, tenían conciencia de la importancia de los métodos experimentales y los utilizaron para sus propias investigaciones. Pero la mayoría ignoraba los métodos fisiológicos o bien, en algunos casos, reaccionaba en contra por considerarlos una "intromisión artificial" en las cosas del organismo, que no tenía su contraparte en la naturaleza. La mayoría de los morfólogos veía en el organismo nada más que un ser estático y, por consiguiente, lo abordaba únicamente con métodos estadísticos.

El defensor más destacado, aun cuando fuese un poco extremista, del método morfológico fue el celoso darwiniano Haeckel. Naturalista de considerable habilidad en sus primeros años de biólogo, Haeckel se convirtió en firme darwiniano después de 1859 y dedicó la mayor parte de su vida a elaborar filogenias para todos los grandes grupos de animales y a convertir sus teorías sobre gastrea y recapitulación en un dogma universal. Por medio de la embriología comparada, en particular, Haeckel hizo hincapié en la importancia de estudiar el desarrollo embrionario como medio para la construcción de árboles genealógicos. Sus estudios partieron del óvulo fecundado y comprendieron análisis micros-

cópicos detallados de cada etapa embrionaria siguiente. En la idea de la recapitulación, expresada como "la ontogenia (desarrollo del individuo), que recapitula la filogenia (desarrollo de la especie)", Haeckel afirmó que las nuevas etapas evolutivas de una especie se añadían a las etapas ya presentes del desarrollo. En el proceso se perdían algunas etapas adultas y todas se telescopiaban considerablemente. Pero el rasgo fundamental era que Haeckel veía preservadas en el embrión las etapas adultas de los ancestros del organismo. El embrión humano, por ejemplo, comenzaba como el embrión de todos los vertebrados. Pasaba por una etapa primera que era semejante para todos los vertebrados, luego desarrollaba hendiduras branquiales y una cola, que recordaban al pez, para llegar después a una etapa general de mamífero, en la cual, entre los vertebrados, era similar sólo a otros mamíferos. Por último, el desarrollo llevaba al embrión a través de una etapa de primate hasta que, en calidad de niño recién nacido, poseía únicamente las características del *Homo sapiens*. Tal serie demostraba, según Haeckel, que la especie humana tenía antepasados comunes con todos los cordados, con los peces, con todos los mamíferos y con los diversos grupos de primates. La sucesión temporal mostraba, en forma telescopiada, la totalidad del registro paleontológico de los antepasados del hombre. Y al retroceder todavía más afirmaba que la *Gastrea* era el ancestro común a todas las formas multicelulares. En la morfología de Haeckel no había necesidad de la paleontología y de todas las ambigüedades contenidas en el registro de fósiles. Armado con sus teorías y con los métodos de la microscopía, la anatomía comparada y la embriología, el morfólogo podía construir fácilmente la historia filogenética de cualquier grupo de animales o plantas.

Haeckel era muy hábil para la publicidad y supo despertar un interés considerable en la evolución, la embriología y la anatomía comparada. Variaciones sobre la idea de la recapitulación de Haeckel aparecieron en gran número durante las últimas décadas del siglo XIX. Muchos biólogos reconocieron que la teoría de la

recapitulación y sobre todo la teoría de la *Gastrea* eran simplificaciones excesivas, pero no dejaron de parecerles interesantes. Se necesitaron muchos años (hasta bien entrado el siglo XX) para demostrar que los embriones mismos se adaptan por medio de la selección natural y que las etapas del desarrollo de cualquier especie bien pueden ser la manera más eficiente de producir estructuras adultas. Por supuesto, especies estrechamente emparentadas pasan por etapas embrionarias semejantes, tal como tienen estructuras adultas semejantes, y en este sentido los embriones demuestran una relación histórica. El hecho de que en una etapa el embrión humano tiene hendiduras branquiales puede indicar únicamente que éstas son un precursor necesario del desarrollo de la trompa de Eustaquio y del canal del oído interno, en los que más tarde se convierten. Tales desarrollos quizá no indiquen necesariamente nada respecto de una ascendencia directa común entre el hombre y el pez en alguna remota edad geológica.

Las ideas de Haeckel rivalizaron con desbordante generalidad y popularidad con las de su compatriota August Weismann (1834-1914). Citólogo distinguido hasta que un padecimiento ocular redujo su trabajo de laboratorio, Weismann puso su atención, hacia la segunda mitad de su carrera, en el estudio de problemas como los de la evolución, la diferenciación embrionaria y la herencia. Más tarde se convirtió en firme darwiniano. Mejor conocido por su doctrina de la separación del germoplasma y el somatosoma (la idea de que las células del ovario y de los testículos, que dan origen al óvulo y al espermatozoide, no pueden ser modificadas por cambios en los tejidos que constituyen el resto del cuerpo), Weismann se opuso vigorosamente al concepto *herencia de los caracteres adquiridos*. Los cambios en el somatoplasma (células del cuerpo distintas de las células germinales de las gónadas) no podían trasmitirse de padres a hijos. Pero Weismann no se contentó con esto. Dentro de un esquema conceptual en extremo ambicioso, trató de dar una explicación unificada de la

evolución, la herencia y la diferenciación embrionaria. Para explicar la herencia, Weismann inventó una serie de partículas que trasmitían diversas características de una generación a la siguiente. Para explicar la manera como las células se diferenciaban durante el crecimiento embrionario postuló que estas partículas se distribuían sucesivamente entre distintas células de modo que, al final, cada célula contenía sólo una clase de partícula hereditaria, de la clase que determinaba que la célula fuese muscular, nerviosa o dérmica. Para explicar cómo surgían y se trasmitían las variaciones postuló una selección natural que actuaba al nivel de las partículas hereditarias dentro de las células germinales. La competencia por la nutrición entre las unidades genéticas les permitía a algunas de las más fuertes imponerse a las otras y de tal modo desenvolverse, mientras que las demás, las más débiles, quedaban en estado latente. Éstas eran las variaciones sobre las cuales podía actuar luego la selección natural. Weismann usó sus datos cuidadosamente y, por más ambicioso y prematuro que nos pueda parecer en retrospectiva, llevó a cabo un sincero esfuerzo por unificar los dispares campos de la biología. Su obra se realizó con mucho mayor cuidado que la de Haeckel y, en ciertos aspectos, despertó mucha mayor atención de parte de biólogos serios, para quienes las ideas de Haeckel eran vuelos de fantasía. Sin embargo, al igual que las de Haeckel, las teorías de Weismann rebasaban con mucho los datos de que disponía y finalmente los investigadores del siglo xx las consideraron bastante morfológicas y especulativas.

La rebelión contra la morfología

Ha sido característica frecuente de la historia de la ciencia que las principales preocupaciones de una generación se vean a menudo relegadas a posiciones de importancia menor por los hombres de otra generación. De hecho, no es inusitado que los investigadores jóvenes de un campo reaccionen negativamente ante las ideas y los métodos de sus predecesores o maestros. Rebelándose contra el dominio de buena parte de la biología por los fines y métodos de la morfología, una generación de investigadores jóvenes (es decir, nacidos después de 1860) crearon una nueva biología analítica y experimental en el siglo xx. Estos jóvenes, hartos de la interminable búsqueda del detalle morfológico, se esforzaron por formular nuevas clases de preguntas que requerían métodos nuevos para su contestación. La oposición se concentró en dos aspectos de la tradición morfológica que resultaban asfixiantes para los trabajadores jóvenes.

Uno de ellos era la excesiva preocupación porque todos los aspectos de la morfología contribuyesen a resolver los problemas de la evolución. Las cuestiones sobre la evolución eran indiscutiblemente importantes e interesantes, pero un número cada vez mayor de biólogos comenzó a considerar que los problemas de otros campos, como los de la herencia o la embriología, no estaban recibiendo la atención que merecían. De hecho, los estudios especializados en dichas esferas, especialmente en la embriología, habían sido totalmente subvertidos para ponerlos al servicio de los fines evolucionistas. Se había descuidado el estudio de cuestiones importantes acerca del proceso de desarrollo y la diferenciación por estudiar al embrión sólo con fines filogenéticos. De manera semejante, por su indagación en torno exclusivamente de los temas evolutivos y su hincapié en la estructura, la generación más joven consideró que los morfólogos habían descuidado

los estudios funcionales. Se consideraba que el estudio de la forma había eclipsado totalmente al estudio de la función.

Otro aspecto de la tradición morfológica contra el que se rebelaron los biólogos más jóvenes fue su naturaleza excesivamente especulativa. Haeckel y Weismann eran los blancos evidentes, pero de ninguna manera los únicos. Como señaló Brooks, lo que caracterizaba a la filogenización era que sus pruebas resultaban circunstanciales. Más aún, los morfólogos emulaban hasta cierto punto el método de la sombrilla de Darwin para la formación de teorías. Para los morfólogos de la época de Haeckel o de Weismann ninguna teoría era respetable a menos que relacionase entre sí la evolución, la embriología, la citología y la herencia. De ahí las innumerables teorías que aparecieron entre 1870 y 1900 sobre las unidades hereditarias y el papel por ellas desempeñado en la evolución (causas de las variaciones), la embriología (diferenciación), la herencia (continuidad entre generaciones) y la citología (los cromosomas y otras estructuras celulares visibles). Para los biólogos más jóvenes estas teorías eran insulsas especulaciones; no se las podía someter a prueba y, por consiguiente, jamás se las podría corroborar o desmentir. Era posible formular un número infinito de tales teorías, pero ¿qué caso tenía, se preguntaban los investigadores jóvenes, ponerse a soñar *ad infinitum* variaciones y modificaciones? Tales ocupaciones no acercaban más a los biólogos a una comprensión real del mundo.

Para hacer más desalentador aún el problema, los biólogos no podían ponerse de acuerdo siquiera acerca de si la teoría de la selección natural de Darwin era, en efecto, válida. El mecanismo de la selección natural se vio sometido a nutrido y graneado fuego desde muchas posiciones de la comunidad de los biólogos entre 1870 y 1920. En oposición a los neodarwinianos encabezados por el viejo y aparentemente indestructible Alfred Russel Wallace (1823-1913) se levantaban diversas escuelas, de parecer distinto, como la de los neolamarckianos, los ortogenecistas, los partidarios de la evolución surgiente y los mutacionistas. Cada

escuela tenía sus propias teorías, en buena medida especulativas, para explicar la manera en que una especie podía transformarse en otra. Todos estos grupos estaban convencidos de que la idea de la selección natural no podía explicar el origen de las especies nuevas, pero ninguno de ellos poseía pruebas evidentes en que apoyar sus discrepancias. Más adelante me referiré con más amplitud a una de estas escuelas, la de los mutacionistas.

Dada la atmósfera de las pormenorizadas e interminables indagaciones de la filogenia, por una parte, y de la desenfrenada especulación acerca de las causas de la evolución, por la otra, nada tiene de extraño que los investigadores más jóvenes, educados hacia fines del siglo XIX, se orientaran hacia otros problemas, como los de la diferenciación embrionaria y la herencia, y hacia nuevos métodos, como el del experimentalismo, en busca de sus propios caminos. No quedaba mucho por hacer, que tuviese significación relevante, en la morfología; de hecho, no era posible abordar siquiera las preguntas a las que aún no se había encontrado respuesta con los métodos que utilizaban los morfólogos. Nuevos temas llamaban la atención con sus preguntas incitantes y fundamentales. Y nuevos métodos —la experimentación y el análisis riguroso— parecían ser muy prometedores, con sólo que se les pudiese usar. Fue éste un desafío, implícito para muchos y explícito para pocos, al que hicieron frente los biólogos más jóvenes educados en las décadas de 1880 y 1890, con lo que montaron la escena para toda una nueva dirección de las investigaciones biológicas en el siglo XX.

La magnitud y la significación de la rebelión contra la morfología se aprecia mejor en una forma concreta. Entre 1900 y 1910, la *teoría de la mutación* del botánico holandés Hugo de Vries (1848-1935) se convirtió en una de las ideas más en boga y ampliamente aceptada dentro de la comunidad de los biólogos, sobre todo entre los investigadores jóvenes. La popularidad de las concepciones de De Vries surgió no sólo de las opciones que ofrecía a la sustancia de la teoría de la selección natural de Da-

rwin sino también de los métodos experimentales que introdujo en el estudio de un campo que previamente había sido descriptivo: la evolución. Los biólogos acudieron en tropel a De Vries porque su teoría salía al paso de muchas de las objeciones a la selección natural que se habían levantado después de 1860; descubrieron también que sus métodos de cruzar y cultivar para formar variedades nuevas introducían una clase de investigación totalmente innovadora en los estudios sobre evolución: la experimentación.

De Vries sostuvo que surgían especies nuevas en una generación mediante la producción de cambios en gran escala, a los que llamó *mutaciones*. Darwin había reconocido la posibilidad de tal proceso en los que llamó *anormales* o *monstruos,* pero había rechazado este mecanismo por pensar que tenía poca o ninguna importancia en la producción de especies. Sin embargo, De Vries encontró lo que a su juicio era un claro ejemplo de mutaciones productoras de diferencias al nivel de la especie, y a partir de éste forjó una teoría en gran escala, en la que explícitamente cifró la esperanza de que se convirtiese en sustituta del darwinismo clásico.[1] En la década de 1890, en las afueras de la población de Hilversum, cerca de Ámsterdam, De Vries observó dos cepas, o especies aparentemente distintas, de primavera, *Oenothera lamarckiana,* que crecían una junto a la otra en un campo. Cuando se autofecundaban cada variedad se reproducía fielmente a sí misma. Cuando De Vries cruzó dos variedades, por lo general aparecieron tres tipos distintos, que parecían ser lo suficientemente diferentes, tanto de los padres como entre sí —en lo relativo a caracteres como la forma de las hojas, la incisión, la variedad de colores o el color de éstas (véase figura I.4.)—, como para representar especies nuevas. Mediante el cruce de *Oenothera* De Vries pensó que había encontrado tanto el método como el organismo adecuados para demostrar experimentalmente cómo podían originarse especies nuevas de un solo y gran salto. *Oenothera* era precisamente el ejemplo que necesitaba De Vries para consolidar

su creencia en que las variaciones individuales pequeñas como las que había destacado Darwin no constituían la base real para la formación de especies nuevas.

FIGURA I.4. *Tres variedades de* Oenothera, *a primavera, que muestran mutaciones distintas. Estas tres formas se obtuvieron del cruce de* Oenothera lata *con* Oenothera nanella. *Dos tipos se parecieron a los progenitores y un tercero, a la forma común,* Oenothera lamarckiana. *[Tomado de la obra de De Vries,* Die Mutation theorie *(Leipzig, von Veit & Co.,) vol. II, lám. I.]*

De Vries identificó varias clases de mutaciones que tenían patrones de herencia algo distintos. Unas mutaciones producían especies nuevas de un solo salto: la mutación representaba suficientemente un cambio como para que los productos pudiesen ser considerados realmente de especie diferente de la de los padres. Tal mutación podía afectar a varios caracteres del organismo por vez, o a sólo uno. Otras mutaciones eran cambios discretos, pero no de magnitud tal que se crease de plano una especie nueva. Estas variaciones eran generalmente las que se habían producido en escala mayor en algún momento del pasado, pero

se habían mantenido latentes durante un periodo. La acumulación de varias de tales mutaciones quizá fuese necesaria para la formación de una especie nueva.

En su *Teoría de la mutación,* publicada en dos volúmenes entre 1901 y 1903, De Vries expuso el mutacionismo como opción sustitutiva general de la selección natural de Darwin. El concepto de que una especie nueva se originaba en uno o varios pasos no muy numerosos a partir de las especies preexistentes daba respuesta a muchas de las objeciones que se habían levantado, por boca de los biólogos, contra la teoría darwiniana de la selección natural.

En primer lugar, la teoría de la mutación esquivó el viejo argumento esgrimido contra Darwin, de que las variaciones de reciente aparición quedarían absorbidas por el número mucho mayor de formas invariantes, normales, de la población. Como Darwin había creído en la herencia intermedia, concepción común a fines del siglo XIX, no podía explicar de qué manera las variaciones nuevas, una vez surgidas, no se diluían en la reproducción cruzada, hasta el punto de volverse invisibles al cabo de sólo unas cuantas generaciones. Puesto que la teoría de De Vries proponía que las variantes nuevas solían ser ya especies distintas, y por consiguiente no podían cruzarse entre sí (o, en caso de que pudieran, producirían vástagos segregantes y precruzados), el efecto de dilución de la herencia intermedia podía evitarse. De Vries postuló también que las mutaciones tenían lugar en periodos cíclicos, de manera que en un periodo de gran actividad muchos individuos podrían estar mutando simultáneamente. De tal modo, podría existir cierto número de variantes nuevos semejantes que podrían cruzarse unos con otros, con lo que se tendría seguridad de que las variaciones nuevas no se perderían.

Un segundo problema que la teoría de De Vries podía abordar era el papel de la selección. Muchos críticos de fines del siglo XIX atacaron la teoría darwiniana porque, en su opinión, le daba una importancia excesiva a la selección como factor fundamental de

la evolución. Para muchos la selección no era más que un factor negativo y consideraban que Darwin y sus seguidores habían eludido el problema fundamental de cómo se originaban las especies al no explicar más claramente el origen de las variaciones adaptativas. A De Vries le era fácil hacer a un lado este argumento mostrando que las variaciones nuevas surgían de mutaciones y que sobre éstas actuaba la selección. Ciertamente, la selección era un cedazo, eliminaba al organismo inapto y permitía subsistir al apto. Pero no era, como parecían decir algunos darwinistas, una fuerza creadora, que *causase* la aparición inicial de variaciones.

Las conclusiones a que llegó De Vries en lo tocante al efecto primordialmente negativo de la selección encontraron un fuerte apoyo en los estudios experimentales del botánico danés Wilhelm Johannsen (1857-1927). En 1903 Johannsen mostró que la selección de variaciones continuas sólo separaba las líneas puras ya existentes en una población heterogénea de organismos. Insistió en que la capacidad de la selección para producir cambios en una población de individuos tenía un límite. Cuanto más se prolongaba la selección tanto menos progreso podía observarse en cualquiera de las líneas. Al seleccionar según el peso del frijol, por ejemplo, Johannsen demostró que durante las primeras generaciones la selección del frijol más pesado en cada cosecha producía un aumento medio de peso de los frijoles de la generación siguiente. Sin embargo, al cabo de un tiempo, el aumento de peso promedio por generación se iba frenando considerablemente hasta que llegaba un momento en que ya no había cambio de una generación a otra. Johannsen concluyó que la selección había separado los factores hereditarios correspondientes a las semillas de más peso de las de peso liviano y había establecido una línea pura; sin embargo, las líneas puras no eran especies nuevas, tal como las razas de perros o de otros animales domésticos no son especies nuevas. Además, Johannsen notó que si se aflojaba el rigor de la selección, es decir, si a una línea pura de semillas de gran peso se le permitía cruzarse con una línea pura de semillas de menor peso las diferencias entre ellas habrían de desaparecer en

una o dos generaciones. Así pues, la selección parecía producir cambios en una población que persistían sólo mientras se mantenía rigurosamente el proceso de selección. No podía hacer que la especie rebasase ese umbral o nivel de variación entre una especie y otra. De tal modo, los resultados de Johannsen coincidieron bien con la afirmación de De Vries de que la selección no produce especies nuevas sino únicamente separa las aptas de las que no lo son. Las especies mismas se originaban por mutación.

Otro argumento que Darwin no había podido refutar era el que tenía que ver con el tiempo geológico. Muchos críticos, entre los que se contó lord Kelvin, físico famoso, habían aseverado que la edad de la Tierra no era lo suficientemente grande como para permitir la evolución de una gran variedad de animales y plantas mediante procesos lentos. Desconcertado y confuso por los argumentos matemáticos y físicos, Darwin había reconocido serenamente que el argumento de Kelvin representaba una verdadera dificultad para su teoría. Sin embargo, la teoría de la mutación de De Vries resolvió este problema al postular una clase de evolución mucho más rápida. Si una especie nueva podía surgir de manera directa de otra en una sola generación, una gran proliferación de especies podía haber tenido lugar fácilmente dentro del espacio de tiempo asignado por los físicos a la edad de la Tierra.

La teoría de De Vries podía explicar también dos de las anomalías principales del registro paleontológico que tanto habían desconcertado a Darwin y a sus seguidores. Una de ellas, que siempre había sido difícil de explicar en términos de la selección natural, era que las formas fósiles (de la misma especie o de especies emparentadas) parecían mostrar un avance regular desde los estratos más bajos hasta los más elevados, casi como si su evolución se estuviese desenvolviendo en una clara línea recta de manera progresiva. Esta observación, que parecía tener validez en lo tocante a muchas series fósiles, era "explicada" por un grupo antidarwinista mediante la *teoría de la ortogénesis*. Era ésta la idea

de que los organismos variaban progresivamente en una cierta dirección a causa del *momentum* evolutivo. Al cabo de varias generaciones de aumento del tamaño de alguna estructura, supuestamente por razones de adaptación, la tendencia a un mayor incremento se mantenía, aun cuando tales aumentos tuviesen o no valor adaptativo. Los ortogenistas señalaron numerosos ejemplos de extinción, que en hipótesis eran resultado de un *momentum* que se había salido de control y producido formas exageradas que carecían de valor adaptativo. Por supuesto, no existe tal *momentum* evolutivo y la teoría de la ortogénesis no logró convencer a numerosos biólogos. No obstante, era preciso explicar el registro paleontológico. La teoría de De Vries ofrecía una solución mucho más plausible. Supuso que las mutaciones se producían más o menos al azar, pero que cada nueva mutación se añadía, acumulativamente, a todas las que la habían precedido. La progresión en efecto tenía lugar, pero mediante nuevas mutaciones exitosas que se sumaban a las características preexistentes totales de la especie.

Una segunda anomalía del registro paleontológico eran las lagunas que a menudo existían en relación con formas fósiles emparentadas entre dos estratos adyacentes. Darwin tuvo que explicar estas lagunas —el hecho de que no existiesen intergradaciones entre formas emparentadas— mediante las imperfecciones del propio registro fósil. La teoría de De Vries, sin embargo, explicaba fácilmente por qué se habían encontrado formas intermedias: las mutaciones eran saltos discretos y de gran magnitud. La aparición de lagunas era sólo un registro fósil de los pasos mutacionales mediante los cuales una especie había cambiado a lo largo del tiempo histórico. Las claras explicaciones que ofrecía De Vries del registro geológico constituían un atractivo rasgo de la teoría de la mutación, ya que los biólogos se sentían confundidos por la aparente falta de claridad con que la teoría darwiniana podía explicar esos hechos.

Un último punto específico que la teoría de De Vries aclaraba era el papel desempeñado por el aislamiento en el origen de las especies. Darwin no estaba seguro de si dos poblaciones de organismos tenían que estar geográficamente aisladas o no a fin de separarse como especies distintas. Y entre sus seguidores la cuestión del aislamiento era un tema candente. De Vries señaló que con la teoría de la mutación el concepto *aislamiento* era por completo innecesario. Ya que una especie nueva surgía directamente de una especie vieja en una sola generación no había problema de cruzamiento entre la forma nueva y la vieja. Las especies de mutación reciente estaban aisladas genéticamente de sus formas paternales desde un principio.

Todas estas objeciones específicas a la teoría de Darwin, y las respuestas que dio De Vries a cada una de ellas, tuvieron su origen en una incomprensión fundamental de muchos biólogos hacia fines del siglo XIX: acerca de la naturaleza de las especies. Conforme a lo que hoy en tendemos, el propio Darwin se había equivocado al argumentar que una especie era sólo una unidad biológica arbitraria, creada por el hombre con fines clasificatorios. Así pues, una especie era una unidad taxonómica, pero no una unidad biológicamente funcional. En realidad, Darwin se había interesado más en la evolución de las adaptaciones que en los medios mediante los cuales evolucionaban las especies taxonómicas. Fueron muchos los que siguieron a Darwin, implícita o explícitamente en esta opinión. De modo que, a fines de la década de 1890, había surgido en los círculos de los evolucionistas la peculiar conclusión de que si las especies eran, en efecto, grupos arbitrarios, sería fútil tratar de explicar su origen. Una de las razones oculta tras el escepticismo en la teoría darwiniana en este periodo puede atribuirse al incómodo sentimiento, que muchos biólogos abrigaban, de que la obra entera de Darwin estaba basada en una falla lógica: trataba de explicar el origen de una entidad inexistente.

Aunque numerosos biólogos, como el alemán Karl Jordan y el estadunidense William Morton Wheeler, estaban dedicados activamente a llegar a una visión comprensiva de las especies como unidades biológicas reales, la mayoría de los colegas se sentían desconcertados o hartos del problema de las especies. Muchos consideraron que los taxonomistas profesionales habían reducido el estudio de las especies a la formación y descomposición de categorías artificiales y la habían convertido en una simple actividad de oficina postal. Interminables debates en torno de si dos insectos pertenecían a la misma o a diferentes especies convencieron a los biólogos jóvenes a comienzos del siglo xx de que todo el problema de "¿qué es una especie?" carecía de sentido y era trivial. Fue éste un acontecimiento desdichado en la historia de la evolución, pues enredó a los biólogos en argumentos semánticos aparentemente interminables. Por numerosos conceptos, la confusión en torno de las especies contribuyó mucho a demorar los intentos de formulación de una comprensión cabal de la evolución en términos de poblaciones, que no habría de producirse antes de las décadas de 1920 y de 1930.

En la primera década del siglo xx la teoría de la mutación fue aclamada enormemente por los biólogos del mundo entero. Numerosos investigadores de muy diversos campos consideraron que las "mutaciones" eran la solución de todos los desconcertantes problemas planteados por la evolución darwiniana. Vernon Lyman Kellogg, entomólogo de Stanford, escribió en 1907:

> En general, la teoría ha sido cálidamente acogida por considerársela como la manera más prometedora, hasta ahora propuesta, de salir de las dificultades en que han caído los biólogos al intentar explicar de manera satisfactoria los fenómenos del origen de las especies a través de la selección darwiniana.

Un trabajador más entusiasta aún, F. C. Baker, aseveró que "ninguna obra, desde la publicación de *El origen de las especies* de Darwin ha producido tan profunda sensación en el mundo biológico como la *Teoría de la mutación* de Hugo de Vries". De esta manera había querido De Vries, es decir, como opción del darwinismo, que muchos biólogos entendieran la teoría de la mutación en ese tiempo. Parecía resolver todos los problemas a los

que numerosas otras teorías, como la ortogénesis, o la emergencia, habían tratado de dar respuesta sólo en parte.

La teoría de la mutación tuvo sus opositores desde el comienzo, pero no se levantaron contra ella críticas fuertes antes del periodo de 1912 y 1915. En primer lugar, aun cuando numerosos trabajadores las buscaron, las mutaciones de De Vries no podían observarse en más organismos que en la *Oenothera*. En segundo lugar, el desarrollo de la genética de la *Drosophila* después de 1910 mostró que aparecían múltiples mutaciones pequeñas en poblaciones de este organismo sin que se produjesen cambios de especie. Pero el golpe más contundente en contra de la teoría de De Vries lo dieron los pormenorizados estudios de citología (entre 1912 y 1915) que mostraron que los cromosomas de *Oenothera* se comportaban de maneras harto curiosas durante la formación del polen y de la célula huevo, y que lo que parecían ser mutaciones en gran escala eran, realmente, recombinaciones complejas de caracteres ya existentes. En realidad, la *Oenothera* era una planta muy especial, lo que hizo que De Vries se extraviase. Hacia 1915, muchos biólogos habían abandonado la teoría de las mutaciones, aun cuando De Vries siguió defendiéndola hasta su muerte en 1935.

La popularidad enorme de la teoría de la mutación durante más de una década tuvo otra significación más, aparte de los argumentos sustantivos por ella propuestos. Muchos descubrieron en la obra de De Vries la primera aplicación de los métodos experimentales al campo no experimental y especulativo de la teoría de la evolución. De Vries, que había hecho estudios de fisiólogo de plantas, había llevado a cabo desde temprano algunos trabajos importantes sobre los efectos de la temperatura y de la concentración osmótica sobre el crecimiento de las plantas y la permeabilidad de las membranas celulares de los vegetales. Comenzó a estudiar la herencia y la evolución más o menos por casualidad, y utilizó para ello los conceptos *experimentación* y *demostración* en el laboratorio. Los experimentos de cruce de De Vries

constituyeron un intento de control de las condiciones ambientales en las cuales se podían observar los fenómenos hereditarios y evolutivos específicos. De Vries tenía clara conciencia de la importancia que encerraba el poner la experimentación al servicio del estudio de los problemas de la evolución. Como escribió en el prólogo del volumen I de *La teoría de la mutación:*

> Hasta ahora, el origen de las especies ha sido objeto únicamente de los estudios comparativos. Es creencia general, que este fenómeno sobremanera importante no se presta a la observación directa, y mucho menos a la investigación experimental […] El objeto de este libro es mostrar que las especies surgen a saltos y que los saltos individuales son acontecimientos que pueden observarse como cualquier otro proceso fisiológico. De esta manera podemos confiar en elucidar, mediante experimento, las leyes a que se ajustan los orígenes de las especies nuevas.

La tarea más difícil para los evolucionistas, desde Darwin, había sido aportar pruebas definitivas de que las especies podían originarse, en efecto, por la acción de la selección sobre variaciones minúsculas individuales. Las considerables especulaciones y las grandiosas teorías que constituyen la masa de la teoría evolucionista fueron reflejo de esta falta de prueba rigurosa y confundieron gravemente la comprensión fácil y cabal de la teoría de Darwin. En respuesta a las interminables e inverificables especulaciones, investigadores como De Vries trataron de demostrar palpablemente una manera de originar especies nuevas.

La introducción de la experimentación en la teoría evolutiva, llevada a cabo por De Vries, fue un factor determinante del entusiasmo que despertó su obra, que ha sido demostrado explícitamente por muchos de sus partidarios. Jacques Loeb (1859-1924), el fisiólogo estadunidense elogió la teoría mutacionista porque introducía en la teoría evolucionista el mismo criterio de rigurosa experimentación que él había aportado al estudio de la conducta humana y animal. Davenport, eugenista estadunidense, elogió también el enfoque experimental de De Vries, en 1905, cuando escribió (en una reseña sobre la obra *Especies y variedades* de De Vries):

> La gran obra de De Vries, *Die Mutotionstheorie* ha hecho época en biología tan auténticamente como *El origen de las especies* de Darwin. La revolución que está efectuando es menos completa, quizá, porque no quedaba por establecer una doctrina tan importante como la de la continuidad. Pero existía la necesidad de una revolución en nuestro método de abordar los problemas de la evolución. Desde la época de Darwin, la mayoría de los biólogos se ha contentado con *discutir* y argumentar en torno del *modus operandi* de la evolución. Los datos reunidos por Darwin han sido citados como los evangelios para demostrar la verdad de las

doctrinas más opuestas entre sí. Hemos visto a los biólogos dividirse en partidos rivales en defensa de diversos ismos, pero hemos visto pocos datos nuevos y, sobre todo, experimentación.

Y luego, Davenport siguió diciendo,

El gran servicio que nos ha prestado la obra de De Vries consiste en que, por estar fundada en la experimentación, pone a ésta como único juez de sus méritos. Alcanzará su máxima utilidad sólo si crea un estímulo ampliamente difundido para la investigación experimental de la evolución.

Lo que los partidarios de la teoría de la mutación encontraron de valioso en la obra de De Vries fue no sólo que haya proporcionado una demostración visible de la formación de las especies, a la que pudiesen señalar entusiasmados. También hizo que todo el reino de la teoría evolutiva coincidiese más estrechamente con la fisiología y, de tal modo y en última instancia, con la física y la química. Al convertir el origen de las especies en pregunta funcional —¿en qué condiciones surgen las especies nuevas?— De Vries la sacó de las garras de la sencilla descripción, la inferencia y la analogía. Los esfuerzos conscientes de la época se orientaron cada vez más a lograr la coincidencia entre las teorías biológicas y los conceptos y métodos fisiológicos.

Conclusión

Hacia la década de 1890, muchos de los biólogos que trabajaban en campos situados fuera de la fisiología se sentían exasperados por los fines y las prácticas de la morfología. Se oponían al papel dominante que la teoría darwiniana desempeñaba y que excluía a muchos otros campos (como la embriología) que poseían interés intrínseco propio. Una forma de la oposición de los biólogos se manifestó como una serie de ataques científicos contra las flaquezas o ambigüedades de la teoría de la selección natural de Darwin. Otra forma se manifestó como una búsqueda de nuevos métodos y nuevos campos de interés dentro de la esfera más amplia de la biología. A comienzos de la década de 1900, entre los nuevos campos figuraban la embriología, la herencia y la bioquímica. Entre los nuevos métodos figuraron la experimentación y el uso de datos cuantitativos.

El nuevo hincapié en la experimentación, a fines de siglo, sacó mucho partido de las concepciones de la ciencia de laboratorio que se fue desarrollando en la esfera de la fisiología durante el siglo XIX. En la década de 1880 la fisiología mostraba muchas caras; la más utilizada como modelo por los biólogos generales, alrededor del año 1900, fue la fisiología alemana. En gran parte fue una fisiología practicada con un fuerte matiz claramente materialista y reductivista. No es por coincidencia que los primeros jefes de la rebelión contra la morfología (como Roux o Driesch) hayan sido alemanes, ni tampoco que hayan sacado gran parte de su inspiración directamente de la fisiología alemana de mediados y fines del siglo XIX. Esa concepción del método propio de estudiar los organismos que se hizo famosa con las obras de Helmholtz y los materialistas de Berlín, constituyó la directriz de la nueva biología a comienzos del siglo XX.

La rebelión contra la morfología reordenó los campos y las tradiciones de la comunidad biológica en general. Había existido

largo tiempo una cuña entre los campos relacionados con la medicina (fisiología, química fisiológica, microbiología) y la historia natural (la cual, dominada por la morfología, había comprendido la taxonomía, la biogeografía, la evolución, la embriología, la herencia y la anatomía comparada). La nueva biología presenció el paso de la embriología, la herencia y finalmente la teoría evolutiva desde la provincia de la historia natural, sobre todo descriptiva, hasta la del laboratorio y el análisis experimental. La añeja separación y la desconfianza entre los investigadores de campo y los de laboratorio se vio ampliada por el crecimiento de ciencias fuertemente experimentales a partir de campos que de modo tradicional habían sido de la historia natural. Con el tiempo, la dicotomía naturalista-experimentalista, heredada del siglo XX, de un prolongado linaje que se remonta al siglo XVII y hasta antes, se ha vuelto menos pronunciada. Aun cuando persista todavía hoy (a veces agriamente), la introducción de métodos experimentales en nuevos campos de la biología ha producido una integración más completa de la biología como proceso que la que existió en la práctica durante los siglos anteriores. El proceso sintético, sin embargo, fue duro y prolongado y supuso el abandono o la modificación de viejas prácticas, añejas filosofías y añosos prejuicios. Esta lucha constituye el meollo de los restantes capítulos de este libro.

II. REBELIÓN CONTRA LA MORFOLOGÍA I: LOS ORÍGENES DE LA EMBRIOLOGÍA EXPERIMENTAL

Concebido como el estudio del crecimiento y el desarrollo embrionarios, el campo de la embriología alcanzó un elevado nivel de realizaciones hacia las décadas de 1870 y 1880. La obra de embriólogos clásicos del siglo xix como Tomas Henry Huxley (1825-1895), Francis Maitland Balfour (1851-1882), Alexander Kowalewsky (1840-1901), Fritz Müller (1821-1897) y William Keith Brooks (1848-1908) por lo general giró en torno de dos tipos de actividades. Una de ellas fue el estudio del desarrollo de estructuras específicas: el destino de los arcos branquiales en los embriones de los vertebrados o el origen de los túbulos de Malpighi en los insectos, por ejemplo. La otra fue el descubrimiento del destino de las diversas capas germinales, conforme a los preceptos establecidos por Haeckel en su ley biogenética. Ambos tipos de actividad utilizaron la observación como método básico y ambos se preocuparon sobre todo de describir los acontecimientos según se producían en el embrión que se iba desarrollando normalmente.

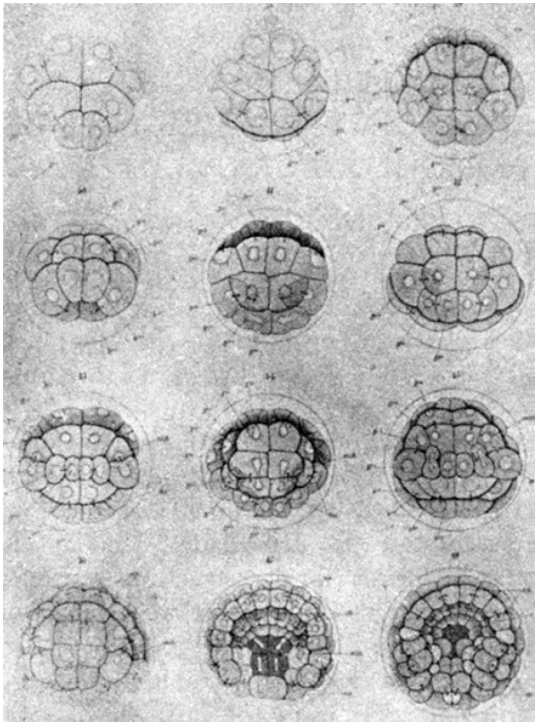


FIGURA II.1. *Desarrollo embrionario temprano en la ascidia marina* Cynthia partita, *en el que se muestran los movimientos y el linaje de cada célula hasta llegar a la etapa de la primera blástula. Tales estudios detallados fueron una ocupación muy importante de fines del siglo XIX y comienzos del XX para los morfólogos. En la forma de los movimientos celulares los morfólogos creyeron que se podían inferir relaciones familiares. [Tomado de E. G. Conklin, "The organization and cell-lineage of the Ascidian egg",* Journal of the Academy of Natural Sciences *(Filadelfia) 13 (1905), lám. IV.]*

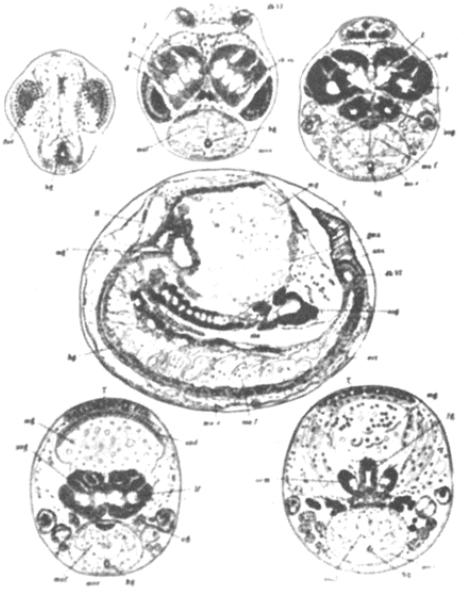


FIGURA II.2. *Diagrama detallado del desarrollo embrionario posterior de* Alphaeus heterochelis, *crustáceo marino emparentado con las langostas y cangrejos, un momento antes de nacer. Lo mismo que las etapas embrionarias anteriores, los patrones observados durante el desarrollo posterior les proporcionaron a los morfólogos datos útiles para inferir relaciones de parentesco. [Tomado de Brooks y Herrick,* The Embryology and Metamorphosis of the Macroura *(National Academy of Sciences: Washington, D. C.,* Memoirs, *V, 1891), lám. 50, p. 563.]*

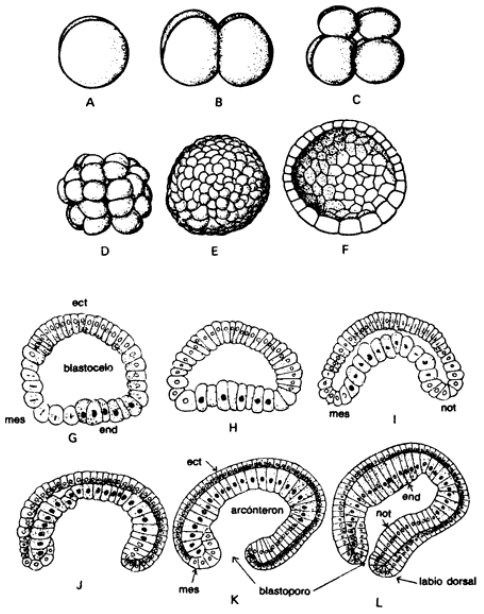


FIGURA II.3. *Etapas en el desarrollo desde el huevo fecundado hasta la gástrula. El huevo fecundado se divide en la etapa de las dos células y produce dos blastómeros* (A). *La división prosigue y produce finalmente una bola de células, la blástula con un centro hueco, el blastocelo* (F y G). *La blástula se hunde por un lado y finalmente se pliega sobre sí misma, con lo que se produce la gástrula de dos capas* (G-L); *una tercera capa celular comienza a formarse en torno del primer punto de indentación, el blastoporo. Al formarse la gástrula, se hallan presentes las tres capas germinales: el endodermo, el mesodermo y el ectodermo. De éstas, más tarde se desarrollarán todos los tejidos del cuerpo.* [A-F *tomado de E. G. Conklin;* G-L *tomado de A. S. Romer.*]

La atención meticulosa prestada a los cambios de forma desde una etapa a la siguiente, y los detalles complejísimos de éstos, están admirablemente ilustrados en las figuras II.1. y II.2. A medida que los embriones crecían, los observadores se fijaban particularmente en la cambiante relación entre las tres capas germinales: el endodermo (capa interior), el mesodermo (capa intermedia) y el ectodermo (capa exterior). Las capas germinales son grupos de células del embrión recién formado de donde se desarrollan más tarde todos los tejidos del adulto (véase figura II.3.). Por ejemplo, entre otras cosas, el endodermo da origen a los tejidos que recubren el tubo digestivo (los tejidos más internos de todos en el adulto), y del ectodermo provienen el sistema nervioso y la piel (hasta cierto punto, al menos, los tejidos más externos del adulto). Se pensó que el método de formación de los diversos tejidos a partir de sus respectivas capas germinales era una indicación de la historia filogenética de la especie, puesto que formas estrechamente emparentadas tienen patrones de desarrollo semejantes. Haeckel fue uno de los arquitectos de esta doctrina; la teoría de las capas germinales se convirtió en principio directriz de los morfólogos que trataron de trazar la topografía del paisaje embrionario perpetuamente cambiante.

La razón de ser de esta actividad de parte de los embriólogos clásicos, como vimos en el capítulo I, se fundó en la extendida creencia de que el estudio de la sucesión de cambios embrionarios arrojaba una clara luz sobre la historia evolutiva. Por ejemplo, cuando era un científico joven, el "bulldog" de Darwin, Huxley, hizo una de sus primeras aportaciones a la biología, señalando que la medusa y sus afines tienen sólo dos capas germinales primarias. Huxley aseveró en 1849 que estas capas correspondían al ectodermo (capa germinal externa) y al endodermo (capa germinal interna) de los embriones de los animales superio-

res. No era la existencia de las capas mismas lo que poseía el máximo de significación para Huxley, sino más bien el nuevo método que proporcionó su descubrimiento para abordar problemas de clasificación y agrupamiento de animales. Aun en el desarrollo embrionario, la búsqueda de homologías, que dominó gran parte de la biología del siglo XIX, persistió. Las homologías descubiertas no sólo se encontraron entre estructuras sino también en el proceso mismo de desarrollo. El orden de aparición, así como el origen y destino de determinadas estructuras, eran elementos claves para la formación de nuevos árboles genealógicos y nuevas relaciones de sistemática regularidad en el mundo animal.

Pero la morfología no habría de seguir siendo durante largo tiempo el campo de juego de la especulación morfológica. Nuevos sacudimientos comenzaron a sentirse bajo la superficie persistentemente, de 1860 en adelante. Los ruidos fueron aumentando hasta convertirse en tremendo estruendo cuando, en 1883, Wilhelm Roux (1850-1924), embriólogo de considerable capacidad teórica y grandes poderes de persuasión, publicó los resultados de su primer conjunto de experimentos sobre embriones de ranas. De una sola vez y por todas, Roux barrió a un lado la vieja preocupación por las preguntas evolutivas y, en su lugar, planteó un problema que pertenecía únicamente a la embriología: el mecanismo por el cual los embriones crecían y se diferenciaban desde una masa informe de células iguales hasta convertirse en un grupo de células altamente especializadas. Roux fue el primero del periodo posdarwiniano en concebir al embrión como algo más que un caleidoscopio evolutivo. Entendió que el embrión formulaba sus propias preguntas y consagró la mayor parte de su vida y de sus facultades a dar a la publicidad estas preguntas y lo que a su juicio era el método adecuado para encontrarles respuesta. Se convirtió en uno de los principales fundadores de la nombrada por entonces *morfología experimental* o, como más tarde se llamó, de la *embriología experimental*.

La nueva orientación de Roux no nació de la noche a la mañana ni de un solo conjunto de antecedentes. Antes bien, un complejo conjunto de factores lo condujo hasta el punto de ruptura con la tradición de la morfología descriptiva. Algunos de los factores eran peculiares del propio Roux y de su historia personal (en gran parte accidental). Pero otros eran moneda corriente en la comunidad biológica en general; eran esas fuerzas históricas que constituyen el relieve en el que se apoyan algunos individuos para cobrar fuerza e impulso. Por eso es importante lanzar la mirada detrás del desarrollo del enfoque experimental de Roux, a fin de trazar el ímpetu que recibió esta nueva dirección de la biología y con objeto de ver con claridad el camino por el que el experimentalismo se propagó desde las ciencias físicas, por medio de la fisiología, hasta la embriología.

Roux no fue el primero en sugerir o en ejecutar modificaciones experimentales en los embriones con objeto de dar respuesta a las preguntas acerca de las *causas* de la diferenciación. Se habían utilizado experimentos para investigar problemas embriológicos específicos desde el siglo XVIII, como los que hicieron Rene Antoine de Reaumur (1683-1757) y Abraham Trembley (1710-1784). Sin embargo, estos experimentos fueron aislados en gran medida, curiosidades que no originaron ninguna tradición perdurable de la embriología experimental. Más profundas, según los historiadores, fueron las escuelas del siglo XIX que hicieron hincapié en la fisiología de la forma, idea por la que abogaron sobre todo Carl Bergmann (1811-1865) y Rudolf Leuckart (1822-1898), y en la teratología, producción experimental de monstruosidades. Ambas escuelas manipularon los embriones de manera que se produjesen cambios estructurales específicos, aun cuando no siempre pronosticables, en el adulto. En todos estos enfoques estaba implícita la idea de que el embrión es una estructura plástica perpetuamente cambiante. Cambios pequeños ocurridos en las primeras etapas del desarrollo tenían múltiples consecuencias en la forma adulta, acabada. El concepto *plasticidad*

dio alguna base, aun cuando no fuese demasiado sólida, para pensar que el embrión era algo más que el desenvolvimiento inevitable de una historia filogenética. El embrión tenía su propia forma y sus propias respuestas a las condiciones; no era exclusivamente el esclavo de su prehistoria.

En los tiempos en que Roux fue estudiante, la influencia de los trabajos embriológicos experimentales era pequeña. En el propio aprendizaje de Roux se descubren dos rasgos que lo lanzaron por caminos diferentes. Uno de ellos fue la experiencia de las infladas especulaciones de la era pre-posdarwiniana, y el otro fue el uso de la experimentación como herramienta en otros campos de la biología, especialmente en los de la fisiología y de la citología vegetal.

Roux era hijo de un maestro de esgrima de la Universidad de Jena. En aquellos tiempos, Jena era un centro de atracción de las investigaciones biológicas y entre su personal docente figuraban hombres como el fisiólogo Albert Schwalbe (1844-1916), el citólogo botánico Eduard Strasburger (1844-1912), así como el brillante, aunque discutido, morfólogo y teórico darwinista Ernst Haeckel (1834-1917). Cuando estudiaba en Jena, Roux siguió cursos con estos tres hombres y en la influencia que ejercieron sobre él podemos descubrir las simientes de su nuevo enfoque de los problemas embriológicos.

Por medio de Strasburger, Roux se percató de la importancia que podía tener buscar explicaciones biológicas generales al nivel celular. De Schwalbe tomó un fuerte interés en la relación entre forma y función; es decir, en la manera en que la estructura de una célula o de un órgano contribuye a establecer su función y, a su vez, en la manera en que actúa la función para determinar la estructura. Y de Haeckel tomó su gran interés en la teoría darwiniana y en la relación del desarrollo embrionario con la historia filogenética. Tanto la obra de Roux como la de Schwalbe cuestionaban las causas de la diferenciación embrionaria: ¿por qué determinadas células del embrión en crecimiento comien-

zan, en etapas específicas, a hacerse diferentes de otras células? A comienzos de su carrera (1869) Haeckel realizó un experimento en el que dio muerte a uno de los dos primeros blastómeros (las células producidas por la escisión del óvulo fecundado) de un embrión en crecimiento y se había puesto a observar el desarrollo de anormalidades. Pocos, o ninguno, de los embriones de Haeckel sobrevivió. Pero el hecho de que el mismo experimento, llevado a cabo con mayor éxito, constituyó la más importante aportación de Roux a la embriología nos indica la amplitud de la influencia de Haeckel sobre su alumno.

La influencia de Haeckel sobre Roux se ejerció en dos direcciones opuestas. Roux reconoció que Haeckel lo había orientado hacia una interpretación mecanicista de los problemas biológicos, puesto que Haeckel no hacía más que hablar de los problemas fisiológicos y de la importancia de los métodos fisicoquímicos en biología. La filosofía de Haeckel sostenía que las causas y sus efectos estaban estrechamente ligados con la materia en movimiento. Como los únicos métodos adecuados al estudio de la materia en movimiento eran los de la química y la física, Haeckel abogaba por que se hiciese uso de las técnicas experimentales en biología siempre que fuese posible. El objetivo supremo de cualquier ciencia, pensaba, era el estudio de las causas; de tal modo, un biólogo o un morfólogo dignos de su nombre tenían que concebir al organismo como un sistema mecánico y químico. Pero Roux sintió que, no obstante estar en principio de acuerdo con este parecer, la expresión que daba Haeckel a su propia filosofía mecanicista era muy vaga y abstracta —bastante metafísica — como para constituir un curso de acción concreto. Detrás de eso, sin embargo, se hallaba la peculiar concepción de la causalidad que se había formado Haeckel. Para este investigador, imbuido en su ley biogenética, la causa del desarrollo de un embrión era su filogenia. Una etapa aparecía antes que otra en el embrión porque esa etapa había aparecido primero en la historia filogenética, y etapas posteriores sencillamente se le habían añadido hacia el final del desarrollo. Así también, para Haeckel las

sucesiones históricas manifestaban efectos causales en otro sentido. Una estructura posterior era causada por una estructura anterior sólo porque esta última la había precedido en la sucesión temporal de la formación de órganos en el embrión individual. Por supuesto, esto es como decir que hoy es la causa de mañana porque hoy aparece primero en el tiempo. Ninguno de estos dos usos del término *causa* le parecía satisfactorio a Roux. Se puso a buscar algo más concreto y directo.

Finalmente, Roux rompió con la tradición de la morfología haeckeliana a principios de la década de 1880. No sólo veía con escepticismo las generalizaciones y las ideas abstractas de Haeckel sino que se sentía atraído también por el conjunto creciente de las investigaciones en materia de fisiología vegetal y animal que fue apareciendo a mediados y a fines del siglo XIX. Dos hombres en particular influyeron en el pensamiento de Roux en esta dirección: Wilhelm Preyer (1842-1897) y Wilhelm His (1831-1904). Volvieron la inclinación mecanicista general que Roux había heredado de Haeckel en ejemplos concretos del uso del análisis experimental y cuantitativo.

Preyer, estudiante de las escuelas de Du Beis-Reymond y de Helmholtz en Berlín, se interesaba en el estudio de la fisiología de los embriones. Sus preocupaciones eran, en última instancia, más fisiológicas que embriológicas, pero analizó los cambios químicos que se producen durante la embriogénesis y de tal modo dio origen a una manera totalmente nueva de considerar la materia de estudio de los embriólogos. Lo que Preyer mostró fue que durante el desarrollo embrionario se producían cambios no sólo anatómicos sino también funcionales, y que podían correlacionarse unos con otros, en grados diversos. Roux estudió con Preyer en Jena, asistió a sus conferencias en la Facultad de Medicina de la universidad de esa ciudad y sufrió fuertemente la influencia de los grandes avances realizados por Preyer en el desarrollo de técnicas para medir los cambios fisiológicos durante la embriogénesis.

Wilhelm His, fisiólogo y anatomista de profesión, se interesó en las fuerzas físicas y químicas que causaban movimientos en células embrionarias específicas durante el desarrollo. (Es sabido, por ejemplo, que grupos enteros de células emigran desde el exterior del embrión hasta su interior durante la formación de la gástrula.) Para comprender mejor estas fuerzas, His ideó varios modelos mecánicos que mostraban de qué manera diversos esfuerzos y tensiones podían causar el plegamiento, la invaginación y diversos movimientos celulares específicos asociados al crecimiento embrionario. Su trabajo, a diferencia del de Preyer, se ocupaba específicamente de problemas del campo de la embriología. Aun cuando Roux nunca estudió formalmente con His, en sus años de estudiante conoció la obra de su mayor, y su gran influencia lo llevó a buscar las causas de los acontecimientos embriológicos en la mecánica y en la física.

Así pues, las influencias que llevaron al joven Roux a convertirse en el exponente principal de la embriología mecanicista y experimental formaron parte de una tradición metodológica que se había gestado en la biología del siglo XIX. Estos métodos, que se habían originado en la fisiología, fueron aplicados por Roux al estudio de los problemas que la embriología de su tiempo consideraba primordiales: las causas de las diferenciaciones. Mediante su fuerte hincapié en los resultados experimentales y de su defensa del experimentalismo como método importante —y en verdad, decisivo— de la investigación, revolucionó el campo de la embriología en particular y el de la biología en general.

La teoría del mosaico

Hacia 1885 Roux se había forjado mentalmente un concepto de la herencia y el desarrollo que proporcionaba un mecanismo para comprender la diferenciación embrionaria: la teoría del mosaico. La mayor parte de su trabajo experimental tenía como objeto probar, en última instancia, este o aquel aspecto de esta idea. La teoría del mosaico sostenía que las partículas hereditarias de la célula se dividían de manera cualitativamente desigual durante las divisiones celulares (llamadas *segmentaciones*) que forman al embrión multicelular a partir de una sola célula huevo. A cada división, las dos células hijas pasarían a tener potencialidades hereditarias diferentes. A medida que prosiguiese la segmentación, las potencialidades de las células individuales se restringirían cada vez más; por último, una célula expresaría un rasgo hereditario principal únicamente, y pertenecería a un tipo particular de tejido. La virtud de esta formulación era que conducía a predicciones que podrían someterse a prueba. Si la hipótesis fuese verdadera, entonces, la destrucción de un blastómero en la etapa de las dos o las cuatro células, por ejemplo, produciría un embrión deformado. Si la hipótesis era falsa, entonces, la destrucción de un blastómero produciría poco o ningún efecto. Roux se lanzó a ejecutar el experimento adecuado.

Con una aguja caliente, esterilizada, Roux perforó uno de los blastómeros del embrión de una rana en la etapa de las dos células. La célula perforada fue muerta, pero al otro blastómero se le permitió continuar el desarrollo. Los resultados de Roux demostraron que todos los embriones se desarrollaron anormalmente. Es decir, carecieron de un conjunto particular de partes embrionarias y por lo común no consiguieron desarrollarse más allá de la etapa de la gástrula final (véase figura II.4.). En esencia, Roux obtuvo medios embriones que, al ser estudiados en el microscopio, mostraron bien desarrolladas y aun parcialmente dife-

renciadas las células de un lado, mientras que las del otro lado estaban muy desorganizadas e indiferenciadas. Roux interpretó que estos resultados confirmaban la teoría del mosaico. Cuando se daba muerte a la célula hermana, el blastómero restante no podía desarrollarse hasta convertirse en un embrión completo porque, de acuerdo con la teoría del mosaico, contenía partículas hereditarias de sólo la mitad del organismo adulto.

En su entusiasmo por la teoría del mosaico, a Roux no le fue difícil dar cabida a un conjunto de experimentos contradictorios publicados en 1891 por otro alemán, Hans Driesch (1867-1941). Driesch, mientras trabajaba en el zoológico de Nápoles, durante las décadas de 1880 y 1890, había sometido a prueba la teoría de Roux con huevos de otro organismo, el erizo de mar. En vez de matar uno de los dos primeros blastómeros con una aguja caliente, como había hecho Roux, Driesch agitó fuertemente agua de mar que contenía embriones de dos células, de modo que los blastómeros se separaron el uno del otro, pero ninguno de los dos murió. Luego, Driesch permitió que los blastómeros aislados se desarrollaran y descubrió, para su asombro, que cada uno de ellos producía una larva normal, aunque algo pequeña, llamada *Pluteus* cuando es del erizo de mar (véase la figura II.5.). Los resultados de Driesch se oponían directamente a la predicción a partir de la teoría del mosaico. En vez de concebir la diferenciación como resultante de la distribución de unidades hereditarias, Driesch llegó a la conclusión de que el embrión era una serie de células vinculadas entre sí como un todo autoajustable, como algo a lo que calificó de *sistema equipotencial armonioso* (es decir, en el que todas las partes son equivalentes en su potencial para producir un nuevo organismo completo). Si cada blastómero, aun cuando se le separase de otras células del embrión, podía aún desarrollarse hasta convertirse en un adulto completo, entonces no podía haberse producido la separación cualitativa del material hereditario postulada por Roux.

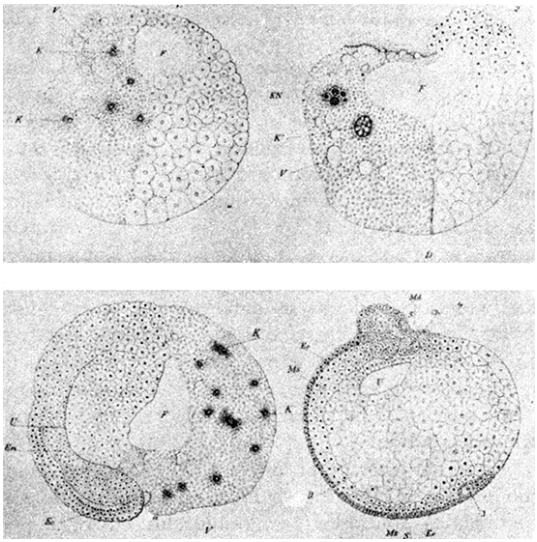


FIGURA II.4. *El experimento de Roux. Cuando se mata uno de los dos blastómeros, el otro se desarrolla hasta convertirse en un "medio-embrión". Un lado está constituido por células normales, bien desarrolladas; el otro es una masa de material indiferenciado. [Tomado de "Contribuciones a la mecánica del desarrollo del embrión. Acerca de la producción artificial de medios-embriones por destrucción de uno de los dos blastómeros primeros y el desarrollo posterior (posgeneración) de la mitad faltante del cuerpo", de Roux.* Virchow Archiv path. Anat. u. Physiol. u. kl. Med. *114 (1888) 113-153. Reimpreso en Willier y Oppenheimer,* Foundations of Experimental Embryology *(Prentice-Hall, Englewood Cliffs, Nueva Jersey), 1964, pp. 14-15.*]

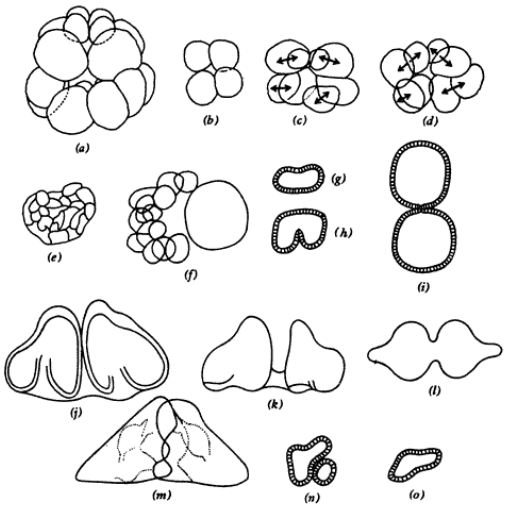


FIGURA II.5. *Los embriones dobles de Driesch, obtenidos disociando la etapa de dos células de los embriones de erizo de mar. Cada blastómero separado se desarrolló hasta convertirse en un embrión completo por sí solo, en tanto que algunos se unieron de nuevo y formaron gemelos siameses* (m). [*Tomado de Driesch, "La potencia de las dos primeras células divididas en el desarrollo del Equinodermo. Producción experimental de formaciones parcial y doble",* Zeit. für wiss. Zool. 53 *(1892), pp. 160-178; tomado de Willier y Oppenheimer,* idem.]

Sin embargo, Driesch observó que si se dejaban juntos los dos blastómeros y se rastreaba el destino de sus células hijas cada blastómero daría origen a una parte diferente del embrión. En otras palabras, cuando se permite desarrollarse normalmente la etapa de las dos células, cada célula da origen a conjuntos de tejidos cualitativamente diferentes en el organismo adulto. El hecho de que cuando las células son separadas cada una de ellas puede producir un embrión completo sugirió a Driesch que las células tenían una capacidad inherente de adaptarse a circunstancias variables; es decir, la diferenciación podía ser resultado de respuestas celulares a condiciones tanto internas como externas. El sistema equipotencial armonioso quedó expresado en términos matemáticos y físicos, y Driesch trató de formular una explicación de sus resultados en términos de influencias externas que pudiesen actuar sobre las células embrionarias.

Sin embargo, Driesch perdió la esperanza de encontrar una explicación mecánico-causal para el desarrollo y, a comienzos de la década de 1900, había abandonado la biología experimental casi completamente y se había dedicado a la filosofía. Más tarde se convirtió en profesor de filosofía, primero en Estrasburgo y más tarde en Leipzig, y se dedicó a abogar por un neovitalismo que representaba lo exactamente opuesto a las concepciones mecanicistas de su juventud.

La aparente contradicción entre los experimentos de Roux y de Driesch fue resultado de diferencias tanto en las técnicas experimentales empleadas como en las especies utilizadas. Varios años más tarde otros embriólogos mostraron que si el blastómero perforado del embrión de rana se apartaba del contacto físico con su pareja, esta última se desarrollaría hasta convertirse en un embrión pleno, viable. El contacto físico entre el blastómero dañado y el normal alteraba de alguna manera el proceso de desarrollo. Además, los diferentes resultados parecen haber sido también, hasta cierto punto, consecuencia de las diferencias entre los embriones de erizo de mar y de rana. Los biólogos han sabido

siempre que los resultados válidos para una especie pueden por lo común no ser válidos para todas las especies. En el caso de Roux y Driesch, cada uno se equivocó al sacar conclusiones generales de un trabajo efectuado con una sola especie. Es ésta una práctica muy tentadora y con frecuencia dicotomías o generalizaciones artificiales se han perpetuado por no haber reconocido la importancia de la individualidad de la especie.

En un sentido más profundo, la controversia Roux-Driesch encerraba una distinción entre factores internos y externos como agentes causales de la diferenciación. Para Roux, que hacía hincapié en los factores internos, el embrión contenía en su constitución biológica los elementos necesarios para guiar su propio desarrollo de manera ordenada y sistemática. Los pasos del desarrollo estaban programados en el sentido de que procesos biológicos normales comprendidos por completo dentro del embrión regían la serie sucesiva de acontecimientos. El desarrollo era un proceso de autodeterminación. Para Driesch, por otra parte, los procesos biológicos del embrión —particularmente los pasos de la diferenciación— sufrían una fuerte influencia por parte de las condiciones externas a las células embrionarias. El sistema equipotencial armonioso que Driesch percibía en el embrión recibía estímulos del exterior y reaccionaba a ellos. El embrión se estaba ajustando continuamente a los estímulos ambientales que le llegaban y cambiando a consecuencia de ello. Factores como la posición de una célula dentro de la masa embrionaria, su grado de contacto con el medio externo, la cantidad de contacto con otras células y los efectos de la gravedad eran para Driesch factores causales importantes dentro del desarrollo. La regularidad de los acontecimientos del desarrollo era resultado del ajuste continuo del embrión a diversos cambios externos. Las células que llegaban a situarse internamente se comportaban siempre de manera peculiar en comparación con las células que quedaban situadas en el exterior. Las respuestas conductuales se traducían en diversas rutas de diferenciación. Por consiguiente, en el constante ajuste del embrión a las condiciones cambiantes —a cambios

causados tanto por su propio crecimiento como a los impuestos desde fuera— Driesch vio la clave explicativa de los acontecimientos de la diferenciación. A diferencia de Roux, Driesch concibió el desarrollo menos como una serie de acontecimientos rígidamente programados que como la respuesta de una entidad viviente, el embrión completo, a condiciones de vida variables. La teoría del mosaico era, para Driesch, un mecanismo bastante sencillo para explicar la compleja serie de acontecimientos que en su opinión se ocultaban tras el proceso de desarrollo.

Ni Roux ni Driesch optaron exclusivamente por causas externas o por causas internas. La diferencia, al menos parcialmente, era de acento. Sin embargo, el enfoque de Driesch lo condujo a rechazar finalmente la noción de que las causas de la diferenciación se pudiesen entender en términos racionales, fisicoquímicos. La constante adaptación del embrión desafiaba la reducción a causas materiales; era, en la concepción final de Driesch, resultado de una fuerza vital que ninguna experimentación podía analizar o describir. En cambio, Roux consideró que sus propias conclusiones eran compatibles con el criterio de la necesidad de utilizar el método de la experimentación fisicoquímica en la embriología. Su trabajo prosiguió en esta dirección durante las primeras décadas del siglo xx, aun cuando su periodo de creación original se situó sobre todo entre 1338 y 1900.

El programa de *Entwicklungsmechanik* de Roux

A fines del siglo XIX y comienzos del XX, Roux se convirtió en el apologista principal y más pregonero del enfoque experimental y mecanicista de la biología. Desde la década de 1890 hasta su muerte consagró su enorme energía a exponer su programa de investigaciones embriológicas. El método de Roux —al que le puso el impresionante nombre de *Entwicklungsmechanik*— se proponía descubrir con medios físicos y químicos una explicación de cómo se producen los cambios en el desarrollo. *Entwicklungsmechanik* puede traducirse *aproximadamente* como *mecánica del desarrollo;* el propio Roux puso extremo cuidado en escoger el nombre para su programa de investigación y rechazó términos como *Entwicklungsphysiologie* porque no reflejaba adecuadamente el fuerte matiz mecanicista que quería darle a la nueva escuela de pensamiento.

Para crear un foro al trabajo experimental que se hiciese en la tradición de la *Entwicklungsmechanik,* así como para dar a conocer sus opiniones, Roux fundó una nueva revista, el *Archiv für Entwicklungsmechanik,* en 1894. En el prólogo al volumen I Roux explicó qué era lo que comprendía su nueva ciencia.

> La mecánica del desarrollo, o morfología causal de los organismos, a cuyo servicio se consagran estos "Archivos", es la doctrina de las causas de las formas orgánicas y, por consiguiente, la doctrina de las causas del origen, mantenimiento e involución *[Rückbilding]* de esas formas.
>
> La forma interna y la externa representan el atributo más esencial del organismo, en tanto que la forma condiciona las manifestaciones especiales de vida, a la cual la génesis de esta forma pertenece a su vez.

La palabra clave es *causal*. A Roux le interesaba revelar las causas de los cambios producidos en el desarrollo. Los términos *causa* o *causal* tienen muchos significados filosóficos distintos, como es sabido. A diferencia de Haeckel, el término *causa* significaba para Roux los antecedentes físicos y químicos que daban como resultado las particulares estructuras embrionarias en vez de la historia filogenética. Para Roux, *causa* significaba *causa material,* es decir, las interacciones moleculares y mecánicas.

El aspecto mecanicista del programa de Roux quedó en relieve cuando señaló repetidas veces que la investigación biológica debería buscar la misma clase de explicación que las ciencias físicas,

> puesto que la física y la química, además, reducen todos los fenómenos, incluso los que parecen más diversos, por ejemplo, los magnéticos, eléctricos, ópticos y químicos, a movimientos de partes, o intentan hacer tal reducción, el concepto más antiguo y restrictivo de la mecánica, en el sentido que le dan los físicos, como la doctrina causal del movimiento de las masas, se ha ampliado hasta coincidir con el concepto filosófico de mecanismo, el cual abarca a todos los fenómenos causalmente condicionados, de manera que las palabras *mecánica del desarrollo* coinciden con los más recientes conceptos de la física y de la química, y pueden entenderse que designan a la doctrina de todos los fenómenos formativos.

Así pues, Roux trató de resolver el complejo problema de la diferenciación con su miríada de partes constitutivas en causas mecánicas, como la de la separación cualitativa de determinantes por la segmentación. El rasgo importante del procedimiento analítico de Roux fue que condujo a la formulación de pruebas experimentales. La *Entwicklungsmechanik* introdujo de manera altamente formal el método experimental en embriología. En un sentido por demás real, creó el campo de la embriología experimental al separar el estudio de las causas del desarrollo del campo mucho más complejo de la morfología general.

El método de Roux fue aceptado casi inmediatamente y le dieron su apoyo sobre todo los embriólogos jóvenes de Europa y de los Estados Unidos. A comienzos de la década de 1890 lo adoptaron Thomas Hunt Morgan (1866-1945), Edwin Grant Conklin (1863-1952), Ross G. Harrison (1870-1959) y Edmund Beecher Wilson (1856-1939), todos los cuales se habían formado como embriólogos en la tradición morfológica clásica. El enfoque de Roux aparecía como una nueva y fresca ola en el océano opaco y plácido de la morfología descriptiva, y encendió la imaginación de toda una nueva generación de trabajadores. Y cuando el laboratorio de biología marina de Woods Hole, en Massachusetts, inauguró su famosa serie de conferencias de los viernes por la tarde en 1894 con una traducción del manifiesto de Roux (del volumen I del *Archiv*) se despertó un vivísimo interés. Charles Otis Whitman, director entonces del laboratorio, abogó por el desarrollo de una "fisiología biológica", y utilizó como ejemplos principales entre otros, los experimentos de Roux con ranas. Nada tiene de sorprendente que considerase esta metodología experimental el rasgo más sobresaliente del nuevo enfoque. Whitman trató de convencer a sus colegas estadunidenses del valor de unos métodos que, como sabía, iban ganando cada vez más terreno en Europa. Hacerlo —sostuvo— no sólo haría adelantar a la biología por caminos nuevos y fructuosos sino que también permitiría realizar los fines más altos de los morfólogos clásicos, quienes habían querido siempre comprender la vida como un todo, es decir como forma y función juntas. "La asociación de la investigación morfológica y de la fisiológica amplía el campo de visión de ambas partes —escribió— y convierte las visiones parciales en vistas completas." Es interesante señalar que muchos de los investigadores que rápidamente abrazaron la *Entwicklungsmechanik* en los Estados Unidos fueron jóvenes (Whit-

man, el mayor de ellos, tenía 49 años; Morgan, 26; Conklin, 29, y Wilson, 36) y estaban vinculados al laboratorio de biología marina de Woods Hole. Esta organización, fundada a fines de 1870 por un grupo de estudiosos jóvenes encabezados por Alphaeus Hyatt, se había inspirado en el modelo del laboratorio de zoología de Nápoles y había sido concebido como medio para el fomento de estudios serios (en aquel tiempo, eso quería decir, de estilo europeo) de investigación, sobre todo en materia de fisiología (véase la figura II.6.). Fue en el laboratorio de biología marina donde la embriología experimental de la escuela de la *Entwicklungsmechanik* comenzó a desarrollarse seriamente por primera vez en los Estados Unidos.

Quienes se hicieron adeptos de la *Entwicklungsmechanik* buscaron en diversos agentes físicos y químicos las causas de la diferenciación celular, que era su meta primordial. Sometieron a embriones de diversas especies (en su mayoría de invertebrados marinos, porque eran fáciles de obtener y cultivar en el laboratorio) a una amplia variedad de factores. A los embriones se les prensó entre placas de vidrio (Driesch), se les centrifugó (Roux, Loeb y Morgan), se les colocó en agua de mar sin calcio o sin magnesio (Herbst) y se les unió de dos en dos en la etapa del huevo (lo hizo el joven Hans Spemann). Unas veces, estas operaciones dieron como resultado un desarrollo normal y, otras, un desarrollo anormal. La finalidad primordial de tal trabajo fue tratar de distinguir y poner a prueba la hipótesis de Roux de que los factores de la diferenciación estaban determinados internamente y la idea de Driesch de que tenían como causa factores externos. Cabe señalar que esta cuestión todavía no ha quedado resuelta, aun cuando el peso de los testimonios modernos sugiere que la diferenciación está determinada genéticamente. Sin embargo, el proceso de activar determinados genes en determinados momentos durante el desarrollo quizá sea externo a la célula que se esté activando, o tal vez sea cuestión totalmente interna.

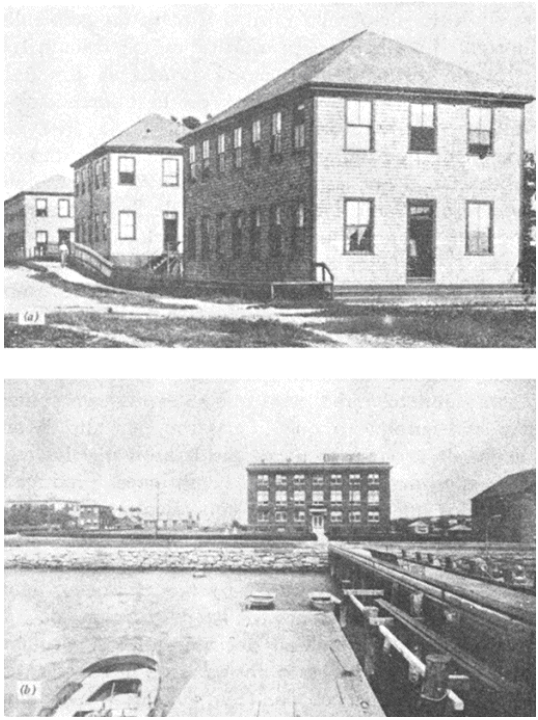


FIGURA II.6. *Los laboratorios de Biología Marina, de Woods Hale, Mass.* (a) *En 1896, estructuras de madera alojaban los laboratorios, las aulas y la biblioteca.* (b) *El primer edificio permanente, el Laboratorio Crane, terminado en 1913. [Las fotografías son cortesía de la biblioteca de estos laboratorios.]*

Por supuesto, hubo otros que se expresaron contra el nuevo enfoque o que lo pasaron por alto. Morfólogos de la vieja escuela consideraron que los trucos experimentales con los embriones producían resultados que no tenían su equivalente en la naturaleza. En condiciones naturales, por ejemplo, los embriones rara vez tenían que soportar una centrifugación, presiones mecánicas sobre el huevo, agua marina exenta de iones o la destrucción de un blastómero. ¿Qué podían decirnos tales experimentos acerca de los procesos normales de desarrollo?, se preguntaban. Haeckel, por ejemplo, jamás mencionó los trabajos de Roux y nunca dio señales de modificar sus propias concepciones acerca de la reproducción y el desarrollo. Sin embargo, las mayorías de quienes se oponían eran, de hecho, investigadores de mayor edad, cuyas denuncias no frenaron el entusiasmo de los más jóvenes. No obstante la vocinglera publicidad de Roux, la *Entwicklungsmechanik*

tenía la ventaja de demostrar sus propios merecimientos, por lo que ganó terreno frente a la oposición de los intereses creados morfológicos.

La *Entwicklungsmechanik* se convirtió en una rama ampliamente difundida e innovadora de la biología, pero el propio Roux se volvió cada vez más rígido en su pensamiento y sus puntos de vista, así como menos abierto a nuevas ideas y testimonios con el paso de los años. Jamás cambió sustancialmente sus opiniones acerca del desarrollo, no obstante la masa creciente de pruebas de que los embriones tenían la capacidad de adaptarse a los factores externos de múltiples maneras. La predicación de la experimentación por parte de Roux propendió a significar *sus* propios experimentos. No llevó a cabo mayor cosa en materia de pensamiento original en el periodo posterior a la década de 1890 y no expuso ningunas ideas experimentales nuevas. Sus primeras ideas se perpetuaron porque cayeron en campo abonado y llamaron la atención de investigadores que estaban aburridos de los debates morfológicos. Como escribió E. B. Wilson a mediados de la década de 1890, la embriología experimental había pasado a dominar en la escena biológica tal como lo había hecho la teoría darwiniana en la generación anterior.

> Un notable despertar del interés y un acusado cambio de la opinión han tenido lugar recientemente entre los embriólogos en funciones por lo que se refiere a la segmentación del huevo. Quizá no sea exagerado decir que en el momento actual las preguntas formuladas por estas investigaciones experimentales en torno de la segmentación ocupan el primer plano en la escena de la discusión biológica. Y que por el momento han enviado a un segundo plano muchos problemas a los que apenas ayer se les consideraba como la cuestión más encendida del momento.

La más notable de las aportaciones de la escuela de la *Entwicklungsmechanik* quizá sea el método de análisis que Roux y sobre todo Driesch desarrollaron. Lo decisivo no fue la ejecución de experimentos *per se;* después de todo, el simple toquetear un organismo para ver qué es lo que hará o el seccionar regiones embrionarias para ver cómo se lleva a cabo el desarrollo son también experimentos. La importancia de lo que realizaron Roux y Driesch fue que comprendieron la prueba de una hipótesis específica de una manera rigurosa, disyuntiva. Como señalamos anteriormente, la hipótesis de Roux del desarrollo en mosaico

conducía a una predicción específica (división cualitativa de las unidades hereditarias durante la segmentación) que podía probarse mediante un experimento específico. Independientemente del sentido de los resultados del experimento —de si el desarrollo era normal o anormal— los datos hacían referencia de manera directa a la hipótesis inicial. Si el desarrollo era normal, podía descartarse la teoría del mosaico. Si el desarrollo era anormal, la teoría del mosaico quedaba fortalecida.

En contraste con esto, el enfoque más fortuito, del puro ensayo y error, de la experimentación, el "picar y a ver qué pasa" sólo podía proporcionar una cantidad mínima de información: los resultados no eran útiles para la verificación o el rechazo de ideas más generales, ya que no se había formulado una pregunta adecuada. Así pues, el método de formular preguntas —como hipótesis sujetables a prueba— consistió en la más profunda aportación de Roux, Driesch y los primeros trabajadores de la *Entwicklungsmechanik*. Este método habría de propagarse rápidamente mediante campos de la biología previamente descriptivos a principios del siglo XX. Los capítulos siguientes describirán el movimiento del nuevo experimentalismo y sus inclinaciones fisicoquímicas y la metamorfosis final de esa propensión en los campos de la herencia, de la fisiología general y de la teoría de la evolución.

La controversia Roux-Driesch constituye un buen ejemplo de un fenómeno con el que solemos tropezar en la historia de todas las ciencias, sin exceptuar la biología: el conflicto entre dos "escuelas de pensamiento" profesionales rivales. Roux y Driesch actuaron en dos centros académicos distintos durante las décadas de 1880 y 1890, por lo que influyeron en poblaciones estudiantiles inicialmente diferentes. Driesch trabajó durante la mayor parte de su carrera experimental en la estación de Nápoles. Ejerció en ella una influencia enorme sobre los numerosos biólogos experimentales que pasaron por este centro internacional. En Morgan, por ejemplo, Driesch ejerció gran influencia mediante

su asociación en Nápoles. Roux, por otra parte, estuvo ligado a cargos universitarios durante toda su carrera (Leipzig, Breslau, Innsbruck y Halle). Fue director de varios institutos; en el sistema universitario alemán de aquella época, los institutos eran a menudo puestos muy ventajosos —grupos de investigación sobre los cuales su director ejercía un control prácticamente total — y quienes estaban a la cabeza de ellos se hacían famosos por medio del trabajo del "equipo". En algunos casos, se creaba un instituto para desafiar a otro y con la esperanza de suplantarlo. Sin embargo, no era fácil trabajar con Roux y ejercía un control tan rígido e inflexible que produjo pocos discípulos que prosiguieran fructuosamente el trabajo en el siglo xx. La influencia de Roux se propagó mucho más ampliamente gracias a la revista que fundó y editó. Al ejercer un control dominante sobre el *Archiv* durante 30 años, Roux se aseguró de que las máximas de la *Entwicklungsmechanik* en general, y de su teoría del mosaico en particular, quedaran bien diseminadas por la comunidad biológica mundial.

El resultado de tales conflictos, como el de Roux y Driesch, fue que las opiniones contrarias se endurecieran a menudo hasta convertirse en puntos de vista extremos y rígidos que finalmente no se ajustaban a la realidad. Sin embargo, como suele ocurrir en el mundo académico, el prestigio y el adelanto en la carrera dependen de que el nombre de uno quede ligado a una idea, por más equivocada que resulte ser finalmente. Aun cuando científicos cambian su manera de pensar, otros nunca cambian. Roux fue uno de estos últimos. Jamás reconoció que la teoría del mosaico tenía limitaciones, no obstante la diversidad de pruebas en contra. De Vries era semejante. Ambos se fueron a la tumba con las mismas ideas generales a las que habían dado origen 30 años antes. El resultado fue que ni Roux ni De Vries contribuyeron tanto como de otra manera podrían haberlo hecho a la comprensión del problema que estaban investigando. Por otra parte, el punto de vista adoptado por Driesch en respuesta a Roux fue

mucho menos rígido, pero no menos extremoso en otra dirección. Frente a la teoría del mosaico, se retiró a una posición no materialista que finalmente lo condujo a abandonar por completo la biología. Al igual que Roux, Driesch fue mucho menos productivo de lo que hubiese sido capaz de no haber caído víctima del error de formular teorías biológicas en términos de una sola, rígida, supersimplificadora escuela de pensamiento. Lo malo de tales "escuelas" rivales no es que tengan cada una su punto de vista sino que las opiniones de una se forjen a menudo más como reacción a las de la otra que como producto de un estudio cuidadoso de los fenómenos biológicos de que se trate.

III. REBELIÓN CONTRA LA MORFOLOGÍA II: HERENCIA Y EVOLUCIÓN

En el campo de la herencia, la rebelión contra la morfología estuvo estrechamente ligada al desarrollo de la genética mendeliana después de su redescubrimiento en 1900. A fines del siglo xix habían desarrollado teorías de la herencia biólogos de enorme reputación e influencia, desde Darwin y Ernst Haeckel hasta Hugo de Vries y August Weismann.

Uno de los argumentos principales explicativos del creciente interés en la herencia era la laguna que había puesto en relieve la teoría de la selección natural de Darwin. Como la teoría de la selección natural carecía de un concepto satisfactorio de la herencia, la mayoría de los biólogos había cobrado aguda conciencia de la necesidad de comprender de qué manera se originaban las variaciones y se trasmitían éstas a las generaciones siguientes. Como vimos en el capítulo ii, el hecho de que la comunidad biológica en general no conociese realmente ninguna teoría aceptable fue una de las razones del difundido descontento que se sentía por la teoría darwiniana.

Las diversas teorías de la herencia publicadas entre 1859 y 1900 diferían en su terminología y a menudo en los mecanismos fundamentales por ellas propuestos. Pero también tenían en común varias características esenciales. Una de ellas es que todas proponían un concepto particular de la herencia: que la información hereditaria se hallaba almacenada y se trasmitía en partículas alojadas en el plasma germinal. Durante la fecundación, partículas del elemento masculino, de las que era portador el esperma, se unían a partículas del elemento femenino alojadas en el óvulo. La manera en que las partículas interactuaban para formar la herencia de los vástagos era concebida de diferente modo por cada teoría. Pero la mayoría de los estudiosos se había con-

vencido de que los viejos conceptos *herencia de sangre* o *herencia intermedia* no servían para explicar el creciente número de hechos acerca de la herencia en diferentes plantas y animales. Se consideró que se necesitaba alguna clase de partículas que preservasen intacta la información hereditaria, para explicar fenómenos como los que, en la terminología moderna, se llaman dominancia completa, mosaicismo, reversión a rasgos ancestrales y polidactilia, o aparición inesperada de dedos extra.

Otro rasgo común a todas las teorías de la herencia del siglo XIX fue su intento de relacionar el proceso de la trasmisión hereditaria con otros problemas biológicos, como la diferenciación embrionaria, la fisiología celular y la evolución. El más ambicioso de tales intentos, y especialmente representativo de gran parte del pensamiento biológico de aquel siglo fue la obra de August Weismann, de la que ya hablamos en el capítulo I. En aquella época, la teoría que no tratase de explicar tales problemas anexos se consideraba incompleta. Da fe de las amplias preocupaciones intelectuales de los biólogos del siglo XIX el que descubrieran la estrecha relación que vincula a la fisiología, la citología, la herencia y el desarrollo. Fue también el sino fatal de los biólogos de aquel siglo que trataran de abordar problemas demasiado amplios y complejos para investigarse con los conceptos y técnicas de que se disponía.

El redescubrimiento, en el año de 1900, del trabajo de Mendel de 1866, proporcionó una fuente importante de ideas nuevas acerca del proceso hereditario. Al principio, no todos los miembros de la comunidad científica aceptaron plenamente el trabajo de Mendel. Finalmente, sin embargo, pasó a ser considerado como la mejor manera de unificar los resultados de los experimentos de cruza y crianza con los datos acumulativos de la citología. La rebelión contra la morfología se expresó en el campo de la herencia mediante el establecimiento de la teoría mendeliana de la herencia entre 1900 y 1920.

Antes de pasar a considerar la recepción que se dio a la obra de Mendel después de 1900, es necesario comprender en cierta medida la controversia que se ventilaba hacia fines del siglo XIX entre los defensores de la herencia continua y los defensores de la herencia discontinua.

Las variaciones continuas y las discontinuas

Hacia 1890 se había planteado un problema importante a todos los biólogos interesados en la herencia y la evolución. El problema consistía en saber si la herencia era continua o discontinua y sobre cuál de estos tipos de herencia actuaba la selección natural. El interrogante se derivó directamente de la obra de Darwin y llegó a convertirse en una controversia de grandes proporciones. Sobre todo la expresión *variación discontinua* designaba a las variaciones que tenían lugar de manera discreta, reconocible, sin gradaciones entre una forma y la siguiente. Por ejemplo, quienes sostenían esta concepción de la herencia afirmaban que el color de los ojos o el color de las flores podía ser uno u otro de varios colores posibles. Por otra parte, la expresión *variación continua* designaba las variaciones que se mostraban en forma de serie gradual e iban desde un extremo del carácter hasta el otro. Para quienes sostenían la variación continua, entre la calidad de ojos castaños y la de ojos azules podría existir todo un espectro de colores intermedios. La pregunta que numerosos biólogos trataron de responder hacia fines de siglo fue: ¿cuál es el tipo de variación que se hereda realmente, es decir, a diferencia del recibir la influencia del ambiente, y que, por consiguiente, es sobre la cual puede actuar la selección natural? Si alguno de los tipos no fuese heredable, entonces podría descartarse dicho tipo por carecer de importancia para la evolución. Fue, en gran medida, en el contexto de su relación con el mecanismo de la evolución donde se situó la disputa en torno de las variaciones continuas y las discontinuas.

En *El origen de las especies* Darwin había afirmado que la selección obra primordialmente sobre pequeñas variaciones individuales de carácter más o menos continuo. Aun cuando no pudo demostrarlo, supuso que tales variaciones eran, en su mayoría, heredadas. Algunos biometristas estudiaron las variaciones a ni-

vel de poblaciones mediante instrumentos estadísticos. Encabezados primero por el primo de Darwin, Francis Galton (1822-1911), y más tarde por el discípulo de este último, Karl Pearson (1857-1936), los biometristas trataron de desarrollar un concepto que les permitiese comprender los patrones hereditarios por medio de estudios cuantitativos de los caracteres en una población.

Los métodos básicos de los biometristas en general consistieron en mediciones de características visibles específicas de los organismos y en el análisis estadístico de los datos recogidos. Debido a que estudiaron características que, en la mayoría de las poblaciones, están determinadas por la interacción de la herencia y el ambiente, los datos recogidos por los biometristas solieron mostrar distribuciones "normales" (véase la figura III.1.). Esto condujo a muchos biometristas (Galton no estaba tan seguro al respecto) a sacar en conclusión que la mayoría de las variaciones eran de carácter continuo, de acuerdo con el juicio cualitativo de Darwin. Así pues, los biometristas rechazaron la idea de una herencia discontinua, ya sea como fenómeno general o bien como algo que tuviese alguna relación con la evolución.

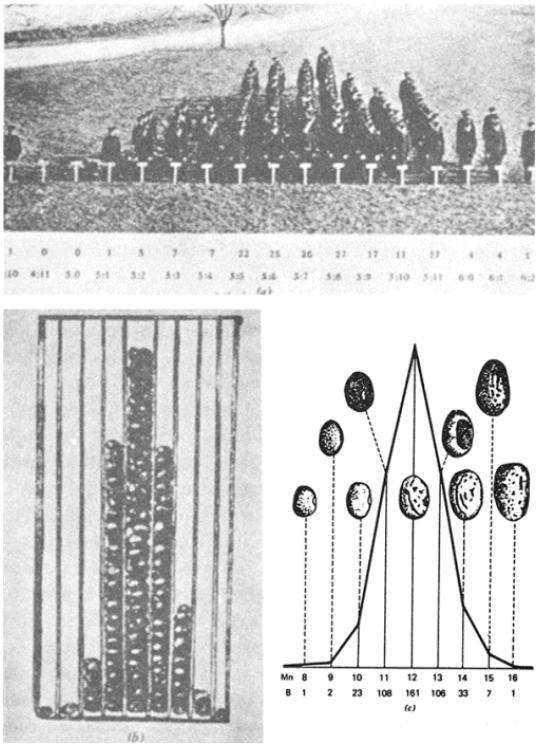


FIGURA III.1. *a, b, c. Las curvas de campana de los biometristas, representativas de la distribución normal. [Tomado de Thomas Hunt Morgan,* A Critique of the Theory of Evolution *(Copyright 1916, 1944 by Princeton University Press). Reimpreso con autorización de Princeton University Press.]*

Un ejemplo de las generalizaciones de Galton, la ley de la regresión filial, nos dará alguna idea de las clases de teorías de la herencia abrazadas por los biometristas, típicas del periodo que precedió al redescubrimiento de Mendel. Dicha ley de Galton fue fundamentalmente un concepto de herencia intermedia, basada en la idea de que los vástagos de cada generación se parecían más a la media de la población en su conjunto que a la media de los dos padres (a no ser que esta media correspondiese también a la de la población total). Por ejemplo, el vástago de padres que fuesen uno muy alto y el otro medianamente bajo sería mucho menos parecido a lo intermedio entre los dos padres que semejante a la media del padre bajo, porque este último estaría más cerca de la media de la población en su conjunto. Como escribió Galton en *Natural Inheritance:* "la estatura de los vástagos adultos tiene que ser, en conjunto, más mediocre que la de sus padres, es

decir, más cercana a la media o el promedio de la población general". Galton, al igual que Darwin, sostuvo una suerte de teoría de la herencia intermedia y, por consiguiente, creyó que las variaciones nuevas en una población, por más pronunciadas que pudiesen ser al principio, se verían debilitadas en su efecto a cada generación de entrecruzamiento. Mediante el estudio de numerosos rasgos humanos, como los de la estatura, la inteligencia, el peso y la forma del cuerpo, Galton trató de obtener datos cuantitativos acerca de su distribución y destino en la población. Aun cuando no era matemático muy refinado ni profundo, Galton trató de crear técnicas estadísticas para el análisis de datos en gran escala.

En 1900, Galton y su discípulo Pearson (matemático mucho más avezado) fundaron la revista *Biometrika,* que dio rango oficial al movimiento de los biometristas y constituyó el medio de dar a la publicidad los resultados de esta nueva corriente de investigaciones. Aun cuando los biometristas publicaron trabajos sobre muchos temas, entre los que contaron las técnicas estadísticas, la herencia humana y la eugenesia, el más importante de los temas que dominó en sus trabajos fue la continuidad en contraposición a la discontinuidad y su relación con la selección darwiniana. En general, los biometristas eran darwinianos estrictos y apoyaban con sus datos la idea de que la evolución se lleva a cabo por medio de la selección de miríadas de diferencias casi imperceptibles (hereditarias) entre los organismos de una población.

Sin embargo, la teoría de las variaciones continuas tropezaba con algunas dificultades. La primera y más obvia era que no existían pruebas tajantes que nos mostrasen que tales variaciones se heredaban en efecto. Otra era que el examen de las poblaciones en la naturaleza mostraba que, entre una y otra localidad, las variaciones parecían ser a menudo discontinuas. Es decir, que aun cuando dentro de una población determinada la gama de las variaciones era continua (y trazaba una curva en forma de campa-

na), entre poblaciones, aun de la misma especie, de lugares diferentes, las diferencias eran claras y pronunciadas.

Estas observaciones habían dado origen, en las décadas de 1880 y 1890, a la idea de que las variaciones heredadas eran de carácter discontinuo, en tanto que las variaciones no heredadas, producidas por influencia del ambiente, eran del tipo continuo. Por consiguiente, muchos investigadores llegaron a creer que Darwin estaba esencialmente en un error al insistir en el origen de las especies por selección de las ligerísimas y continuas variaciones entre miembros de una población. Antes bien, parecía que la selección tenía que actuar sobre algunas variaciones de gran magnitud de la especie discontinua. Quienes creían en la discontinuidad rechazaban el darwinismo ortodoxo sin más. En general, siguieron creyendo en la eficacia de la selección, pero buscaron en otras partes la explicación del origen de las variaciones.

Hacia fines del siglo XIX, la idea de la discontinuidad recibió su más grande desarrollo en la obra de William Bateson (1861-1926). En 1886 y 1887 Bateson había realizado una peregrinación juvenil y entusiasta por las estepas asiáticas para estudiar la relación entre la variación en el ambiente y la variabilidad dentro de poblaciones de organismos. En la provincia rusa de Kazakstán, en particular, descubrió un modelo muy útil para el estudio. Varios lagos de esta región tienen grados variables de salinidad, que puede ordenarse en una serie lineal, casi perfectamente continua, de circunstancias ambientales. Al realizar estudios detallados de estos lagos y de su fauna, en particular en una sola especie de crustáceo distribuido en la mayoría de los lagos, Bateson descubrió que las gradaciones de salinidad no iban acompañadas de gradaciones similares, proporcionales, en la gama de caracteres específicos de los organismos. En otras palabras, podía pensarse que el ambiente representaba una gradación continua y suave de características físicas, pero las variaciones entre los organismos eran no obstante discontinuas. Bateson llegó a la conclusión de que las variaciones que dieron origen a estas diferencias entre los

crustáceos tenían que haber sido inicialmente discontinuas y determinadas por la herencia, no por el ambiente. Estas observaciones corroboraron la opinión de que las variaciones hereditarias eran discontinuas. Los resultados del estudio sistemático de la variabilidad en muchas clases de organismos fueron publicados en 1894, con el título de *Materials for the Study of Variation*. Bateson relacionó su trabajo directamente con la cuestión de la evolución, al llegar a la conclusión de que la selección puede obrar únicamente sobre las variaciones discontinuas, puesto que son las únicas que se heredan. La obra de Bateson sufrió ásperos ataques de los partidarios de la variación continua y, por consiguiente, de la mayoría de los biometristas y, sobra decirlo, de los neodarwinianos, para quienes la idea de la discontinuidad era una simple herejía.

Hacia fines de siglo, los debates entre quienes proponían la idea de la variación continua y los partidarios de la discontinuidad ocupaban página tras página de la bibliografía biológica. Ninguno de los dos bandos fue capaz de zanjar satisfactoriamente la disputa, porque ninguno de ellos contaba con una sólida teoría de la herencia que coincidiese con los hechos aportados, en aquel entonces, por los experimentos de cruza. Los seguidores de Darwin se adherían más o menos a una teoría de la herencia intermedia o a alguna concepción modificada de la pangénesis. Los seguidores de Bateson y otros estudiosos de la variación discontinua rechazaron la idea de la herencia intermedia, así como la pangénesis darwiniana.

El trabajo original de Mendel, titulado "Versuche über Pflanzenhybriden", fue publicado por primera vez en las *Proceedings of the Brünn Natural History Society,* en 1866. Luego de elegir los caracteres de alto y bajo de la planta del chícharo o guisante *(Pisum sativum)* Mendel obtuvo excepcionales resultados de sus experimentos de cruce. Si cruzaba una planta alta con otra planta alta, todos los descendientes eran altos; de manera semejante, una planta baja cruzada con otra planta baja producía únicamente descendientes bajos. Sin embargo, cuando cruzaba una planta alta con otra baja, el primer grupo de descendientes (al que investigadores posteriores llamaron F_1, o *primera generación filial*) eran todos altos. Sin embargo, al cruzar algunas de estas plantas altas de la F_1 entre sí, obtuvo repetidamente una proporción en la segunda generación de tres plantas altas por una baja. Las plantas bajas daban todas descendientes bajos al cruzarse con otras plantas bajas. La característica de la estatura corta, aun cuando se hallaba enmascarada por el carácter de estatura elevada en la generación F_1, volvía a aparecer sin modificación en la generación siguiente.

Para explicar estos resultados, Mendel supuso que cada organismo progenitor tenía dos "factores" por cada característica heredada (es decir, como las de altura, color de las flores, forma de las semillas o tipo de recubrimiento de las semillas). Un factor era heredado del progenitor y el otro de la progenitora. El organismo podría tener iguales ambos factores (es decir, los dos "altos") o podría tenerlos diferentes (como un factor correspondiente a la estatura elevada y otro factor a la baja). A Mendel le pareció que algunos factores ocultaban la expresión de los demás factores cuando andaban ambos juntos; a los primeros de éstos los llamó *dominantes* y a los segundos, *recesivos*. A partir de estas suposiciones Mendel enunció dos generalizaciones, a las que los

investigadores del siglo XIX pusieron el nombre de "leyes" de la herencia (véase la figura III.2.). La primera fue la *ley de la segregación,* que dice que, en la formación de las células germinales, los dos factores de cualquier característica están siempre separados el uno del otro y van a dar un óvulo o un espermatozoide diferentes.

La segunda generalización de Mendel, a la que más tarde se le dio el nombre de *ley de la distribución independiente,* declaró que los factores maternos y paternos correspondientes a cualquier conjunto de características se segregan independientemente de los de cualquier otro conjunto, y que cada célula germinal obtiene una colección fortuita de factores derivados del progenitor masculino o del femenino. La distribución podía predecirse estadísticamente en función de la ley de probabilidades. Utilizando estas leyes para el análisis de las siete características de las plantas de chícharo que estaba cruzando, Mendel pudo mostrar la constancia y regularidad de los resultados del cruce. En otras palabras, su trabajo de 1866 mostró la actuación de lo que parecían ser principios regulares y constantes en la herencia.

No obstante la importancia que más tarde se atribuyó a los descubrimientos de Mendel, esta obra quedó prácticamente en el olvido durante 35 años. Sólo unos cuantos estudiosos llegaron a conocer la obra de Mendel, y Darwin, a quien el sacerdote le envió un ejemplar de su trabajo, en separata, jamás lo leyó (las páginas de la separata que Mendel le mandó a Darwin aún están sin abrir). Son muchas las razones que parecen explicar el olvido en que se tuvo a Mendel. Quizá se debió a que el propio Mendel era un desconocido; o a que su trabajo se publicó en una revista relativamente poco conocida, la cual, no obstante que circulaba con relativa amplitud, la gente no tenía el hábito de leer; o quizá se debió a que el trabajo era de carácter muy matemático y al parecer no tenía mucho que ver con los organismos vivos.

Dado el olvido inicial en que cayó el trabajo de Mendel, resulta tanto más curioso el que su redescubrimiento no haya sido

consecuencia de uno, sino de tres acontecimientos más o menos simultáneos. Hugo de Vries, Carl Correns (1864-1933) y Erich von Tschermak (1871-1962) se hallaban entregados a estudios sobre hibridación de plantas cuando, en 1900, tropezaron con el trabajo original de Mendel. Todos reconocieron su importancia al interpretar sus propios datos y al deducir leyes generales acerca de la herencia. Aun cuando las pruebas nos indican que probablemente sólo Correns había recogido por sí mismo datos que podrían haberlo llevado independientemente a las conclusiones de Mendel, tanto De Vries como Tschermak se percataron de la importancia de las nuevas leyes cuando las encontraron explícitamente expuestas en el trabajo de Mendel. Los descubrimientos de este último les ayudaron a interpretar mejor sus propios datos. Al igual que Correns, De Vries y Tschermak estaban capacitados para percatarse de la significación de la obra anterior de Mendel, a consecuencia de los experimentos de cruza que cada uno de ellos había efectuado por su cuenta. La simultaneidad de los acontecimientos se refiere más, en este caso, al reconocimiento de la importancia de Mendel que al redescubrimiento independiente de sus leyes.

A veces los historiadores propenden a interpretar los casos de tal simultaneidad como ejemplos del adagio que dice que "los tiempos estaban maduros", en determinados momentos de la historia, para algunas ideas o acontecimientos, en tanto que en otras ocasiones "no están maduros". No es fácil saber qué es lo que significan realmente generalizaciones de esta clase. En cierto sentido, la expresión "los tiempos estaban maduros" quiere decir que los investigadores de una época estaban más preparados psicológicamente para descubrir y comprender las relaciones de algunos acontecimientos o ideas, que los de otras épocas. La historia de la ciencia está repleta de ejemplos de aparente simultaneidad, y los psicólogos saben desde hace mucho que lo que las personas ven realmente depende, en gran medida, de lo que están preparadas para ver. Sin embargo, en casos concretos, la cuestión a que se enfrentan los historiadores es comprender cuáles fueron

los rasgos determinantes de una época en la que un descubrimiento fue aceptado o en que varios investigadores, trabajando independientemente, llegaron al mismo resultado, y en qué difieren estos rasgos de los de algún otro tiempo en el que el descubrimiento, no obstante ser técnica o conceptualmente posible, no se realizó.

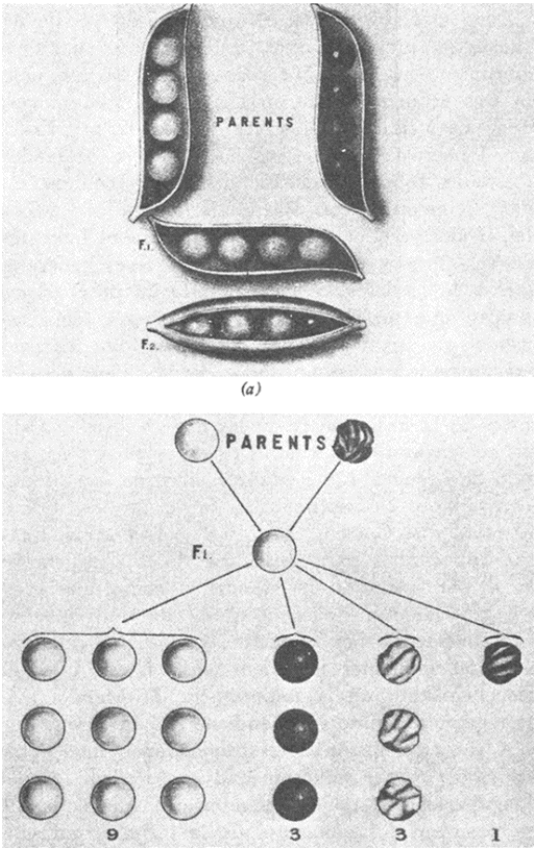


FIGURA III.2. *Algunas de las primeras representaciones de las dos leyes de Mendel.* (a) *La ley de la segregación: cuando se cruzan chícharos amarillos puros con chícharos verdes puros, la primera generación (F_1) es toda amarilla (forma dominante), pero los cruces entre dos F_1 dan una segunda generación (F_2) de tres amarillos y un verde.* (b) *La ley de la distribución independiente: si dos caracteres, como el color de la semilla y su textura, se observan simultáneamente cada uno de ellos se segrega independientemente del otro. La F_1 mostrará de manera uniforme ambos rasgos dominantes; la F_2, sin embargo, muestra una proporción característica de 9:3:3:1; nueve muestran ambos rasgos dominantes; tres muestran un rasgo dominante y el otro recesivo; tres muestran el recíproco, y uno muestra ambos rasgos recesivos. [Tomado de Thomas Hunt Morgan,* A Critique of the Theory of Evolution *(copyright 1916, 1944 by Princeton University Press.) Reimpreso con permiso de la Princeton University Press.]*

La recepción que se dio al mendelismo: 1900-1910

Se supone a veces que, después de 1900, los biólogos aceptaron inmediatamente el esquema mendeliano y lo utilizaron para esclarecer toda una variedad de problemas acerca de la herencia y de la evolución que los habían tenido perplejos previamente. Sin embargo, hubo un periodo (entre 1900 y 1910) durante el cual muchos biólogos manifestaron su hostilidad o su escepticismo acerca de las nuevas "leyes" de la herencia. Existen múltiples razones, específicas y generales, para comprender este primer escepticismo dentro de la comunidad biológica. El examen de varios ejemplos del antiguo antimendelismo nos permite comprender los conflictos ideológicos —especialmente, en lo concerniente a los campos de la herencia y de la evolución— que rebasaron el siglo XIX y caracterizaron el periodo de transición hasta los nuevos modos de explicación característicos del siglo XX.

No obstante el carácter matemático de la obra de Mendel, fueron nada menos que los biometristas de Inglaterra los expresivos opositores de las nuevas leyes de la herencia después de 1900. Su oposición se derivaba del prolongado debate en torno del papel desempeñado en la herencia por las variaciones continuas o por las discontinuas. Por su hincapié en las "unidades factor", la teoría mendeliana se inclinaba por la variación discontinua. Como los biometristas eran en su mayoría neodarwinianos, se inclinaban por destacar la importancia de las variaciones continuas; en efecto, como vimos, sus análisis estadísticos de las curvas en forma de campana y demás cosas por el estilo habían confirmado fuertemente este prejuicio. Era tan influyente la escuela de los biometristas, en Inglaterra sobre todo, que su autoridad pudo eclipsar a la joven teoría mendeliana antes de que quedase establecida. El más firme defensor del mendelismo en Inglaterra fue William Bateson (1861-1926), y su obra, casi por sí sola, lo encumbró no obstante los ataques de los biometristas.

Bateson leyó por vez primera la obra de Mendel mientras viajaba en tren de Cambridge a Londres, donde iba a dar una charla. Se impresionó tanto que incorporó inmediatamente las ideas de Mendel en su conferencia y, de regreso en Cambridge, trató de conseguir la traducción al inglés del trabajo de Mendel. Además, comenzó a someter a prueba la teoría de Mendel con toda una variedad de plantas y de animales. Resultados preliminares le mostraron que en el chícharo de olor, en la maravilla y en una variedad de aves, los principios mendelianos, con ligeras modificaciones, parecían tener validez con notable regularidad.

La adhesión inicial de Bateson al mendelismo, sin embargo, fue atacada inmediatamente por su antiguo amigo Walter Frank Raphael Weldon, influyente y francote biometrista. Los argumentos de Weldon se basaban en el hecho de que la teoría de Mendel no era sino un ejemplo entre otros de una teoría particular de la herencia y que, por consiguiente, destacaba la importancia de la discontinuidad. En su calidad de biometrista y de convencido darwiniano, Weldon quiso rebajar la importancia de las variaciones discontinuas, porque no parecían tener mucha relación con la evolución por selección natural. En 1902, a consecuencia de los ataques de Weldon, Bateson publicó un libro titulado *Mendel's Principles of Heredity: A Defense,* en el que respondía a las objeciones levantadas por los biometristas. Esta obra, sin embargo, no sirvió para convencer a los biometristas que ya estaban dispuestos a rechazar la teoría de Mendel. Poco después de 1900, la batalla de las variaciones continuas contra las discontinuas, por ver cuál constituía la mejor explicación del proceso hereditario, giró, por lo tanto, en torno de las recientemente descubiertas leyes de Mendel. La *Defense* polarizó la posición entre Bateson y Weldon, y no tardó en transformarse rápidamente en una amarga y antagónica serie de polémicas ventilada en la bibliografía periódica, tan estéril como la que había opuesto a Roux y Driesch.

El clímax de este debate se alcanzó en la reunión de 1904 de la *British Association for the Advancement of Science*. En el estrado se encontraban, durante la sesión vespertina, Bateson y Weldon, dispuestos a un enfrentamiento final sobre el mendelismo. Según Reginald Crundall Punnett, quien algunos años más tarde escribió sus observaciones durante esa sesión, Weldon habló elocuentemente y con vehemencia, pero los argumentos de Bateson se llevaron el día. Sus datos fueron más precisos y, más aún, su argumento estaba claramente del lado de la razón, en favor de ensayar la nueva teoría antes de rechazarla de antemano. La victoria de Bateson fue doble. No sólo obtuvo para la teoría mendeliana el derecho de ser escuchada y considerada como explicación válida de la herencia, sino que también ganó una gran victoria para el concepto *variaciones discontinuas*. Por medio de sus testimonios y de su capacidad para explicar ideas con claridad y energía, Bateson convirtió la discontinuidad en un rasgo casi implícito de toda concepción de la herencia a partir de esas fechas.

La estrategia de Bateson, sin embargo, contó con la colaboración de muchos otros, especialmente de un gran número de criadores prácticos de animales y de plantas. Durante su visita a los Estados Unidos, donde asistió a una conferencia de agricultura en 1902, Bateson le escribió entusiasmado a su esposa que dondequiera que había ido había sido felicitado por expertos agrícolas que ondeaban en sus manos ejemplares del artículo de Mendel. Como le dijo, con clara satisfacción, "Mendel, Mendel es el que se ha impuesto". Quizá parezca curioso que hayan sido agricultores y ganaderos, preocupados primordialmente por los resultados prácticos, los que hayan aceptado más fácilmente, como grupo, la exposición teórica de Mendel que muchos de los biólogos más académicos.

Sin embargo, Mendel se había ocupado del problema de la hibridación y de las leyes que les hacían posible, dentro de límites estadísticos, predecir las clases de descendientes que podrían confiar en obtener de determinadas clases de cruces. Los criado-

res prácticos eran los que estaban más familiarizados con las proporciones entre vástagos; aunque la mayoría de los criadores, antes de 1900, no habían reflexionado crítica o explícitamente sobre dichas proporciones, éstas eran su pan de cada día. Las ideas de Mendel dieron algún sentido y generalidad a los resultados de su actividad que tanto habían preocupado a los criadores prácticos. Por vez primera, los criadores pudieron comenzar a comprender sus reglas prácticas y a mejorar la eficiencia de sus procedimientos de cruce. Mendel les dijo, por ejemplo, que no todo organismo que mostrase un rasgo dominante era necesariamente una cepa o línea pura (de ese rasgo). Además, las cruzas retroactivas de Mendel (la cruza de un vástago que mostrase un rasgo dominante con su antecesor recesivo) constituyeron una manera de probar el genotipo de cualquier organismo para descubrir si era una cepa pura o un híbrido. Testimonio de la importancia que los criadores prácticos asignaron a estos estudios teóricos fue el establecimiento de la American Breeders Association en 1903. Su objeto era reunir a los hombres de ciencia y a los criadores prácticos a fin de que "unos conociesen los puntos de vista de los otros y pudiesen percatarse de sus respectivos problemas".

No obstante la victoria de Bateson, la teoría de Mendel aún se enfrentó a un fuerte grupo de críticos en los años anteriores a 1900. Muchas de sus objeciones nacían de preguntas específicas acerca de la validez general de las leyes de Mendel o de la carencia de pruebas concretas de la realidad física de los "factores". Las primeras opiniones, a este respecto, del embriólogo estadunidense Thomas Hunt Morgan (1866-1945) constituyen un buen ejemplo de algunas de las principales objeciones que numerosos biólogos levantaron contra el mendelismo durante estos primeros años. Los argumentos de Morgan son especialmente interesantes, no sólo porque expresan algunas de las críticas más frecuentemente lanzadas contra Mendel sino también porque algunos años más tarde se le concedió a Morgan el Premio Nobel de Medicina (1933) por haber demostrado la validez del esquema mendeliano para la teoría general de la herencia.

Entre las numerosas objeciones de Morgan figuraron las siguientes: *1)* las "leyes" de Mendel podrían tener validez para los chícharos, pero no se habían demostrado en una gran variedad de otros organismos, especialmente de animales; *2)* la teoría mendeliana de la dominancia y la recesividad no podía explicar la herencia del sexo en la proporción observada de uno-a-uno (¿cuál de los factores sexuales era el dominante y cuál el recesivo?, preguntaba); *3)* las categorías mendelianas de *dominante* y *recesivo* no siempre eran tan claras y distintas como las de *alto* y *bajo* en las plantas de chícharo; los descendientes mostraban a menudo lo que parecían ser rasgos intermedios entre los que se consideraban caracteres dominantes y los recesivos; *4)* no había pruebas de la existencia de los "factores" postulados por Gregor Mendel, por lo que el esquema mendeliano era una construcción hipotética y carecía de fundamento en la realidad.

Si la teoría mendeliana era simplemente una construcción lógica —una creación simbólica destinada a dar congruencia a determinadas observaciones de las cruzas—, entonces, desde un punto de vista metodológico no parecía ser mejor, en última instancia, que las teorías especulativas de Weismann o Haeckel. Conforme a esta manera de ver las cosas, la teoría particular de Mendel era simplemente una forma más de la misma vieja tendencia a postular la existencia de unidades hereditarias que no podían apoyarse en pruebas experimentales o de la observación. Aun cuando la conducta de las partículas de Mendel parecía "explicar" con mayor congruencia algunos de los datos de los experimentos de crianza, el esquema seguía siendo un enfoque especulativo de la biología que muchos de los investigadores más jóvenes deseaban evitar. (Puesto que no se había demostrado la existencia de ninguna relación directa entre los "factores" de Mendel y cuerpos materiales como eran los cromosomas en la década transcurrida entre 1900 y 1910, era difícil saber exactamente dónde trazar la línea limítrofe que marcase la frontera de la naturaleza hipotética del esquema mendeliano.) La tendencia de los mendelianos entusiastas a sumar y restar factores (es decir,

a crear múltiples factores controladores de determinadas características) en todo momento para meter al orden a los errabundos resultados, ponía en relieve, según numerosos críticos, la naturaleza especulativa fundamental de la teoría de Mendel. Como escribió Morgan en 1909:

> En la moderna interpretación del mendelismo los hechos se transforman en factores con enorme velocidad. Si un factor no explica los hechos, entonces se echa mano de dos; si tampoco dos son suficientes, entonces se ve si tres darán resultado; el genial malabarismo que a veces es necesario emplear para explicar los resultados los aclara a veces tan excelentemente porque la explicación fue inventada para explicarlos y luego, por arte de magia, se explican los hechos mediante los factores que inventamos precisamente para explicarlos. Me doy perfecta cuenta de lo valioso que ha sido para nosotros poder gobernar nuestros resultados con unas cuantas suposiciones sencillas, pero no puedo menos que temer que estamos desarrollando rápidamente una suerte de ritual mendeliano con el que explicamos los hechos extraordinarios de la herencia alternada. Mientras no perdamos de vista la naturaleza puramente arbitraria y formal de nuestras fórmulas, no habremos de causar mayor daño, y es justo señalar que quienes están llevando a cabo los avances reales conforme a las directrices mendelianas tienen clara conciencia de la naturaleza hipotética de la suposición de los factores.

Es interesante señalar que, en poco más de un año, Morgan había cambiado de parecer y convertido en uno de los más firmes partidarios de la teoría mendeliana en los Estados Unidos. En ese periodo había descubierto la mosca de la fruta, la *Drosophila melanogaster.*

Por otra parte, si se aceptaba que los "factores" mendelianos eran partículas reales de las células germinales, entonces, para numerosos biólogos —sobre todo, embriólogos como Morgan — surgía el ominoso espectro del preformacionismo. Muy popular en los siglos XVII y XVIII, la doctrina de la preformación decía que el individuo adulto se hallaba preformado en el huevo no fertilizado. El desarrollo embrionario era sólo cuestión del desarrollo del adulto minúsculo, pero por lo demás perfectamente formado hasta alcanzar un tamaño mayor. Desde comienzos del siglo XIX, los embriólogos aceptaban casi universalmente una concepción por completo opuesta, la de la epigénesis, la cual aseveraba que el embrión se desarrollaba después de la fecundación a partir de un material orgánico informe contenido en el huevo. El desarrollo era algo más que un cambio cuantitativo, era también cualitativo. A Morgan y otros investigadores, la creencia en partículas materiales portadoras de la información hereditaria de una generación a otra parecía constituir un retorno a la vieja idea

de un "carácter" preformado existente en el plasma germinativo. La preformación sugería que la partícula contenía el carácter que se le había asignado y que el desarrollo era el simple desenvolvimiento de ese carácter. De tal modo, postular partículas era hacer a un lado la pregunta verdadera de cómo la información hereditaria de una generación determinaba realmente las características hereditarias de la siguiente. En su calidad de embriólogo, Morgan era particularmente sensible a los elementos preformacionistas de la teoría mendeliana. Pero tras esta objeción en cierto modo universal se encuentra una consideración de mayor significación aún.

Al postular la existencia de partículas hereditarias trasmitidas físicamente de una generación a la siguiente, la teoría mendeliana dejaba la impresión de concentrar su atención sobre las unidades morfológicas, a diferencia de los procesos en virtud de los cuales funcionaban estas unidades. Un interés en la estructura sin la función era inconcebible para la generación más joven, y la teoría de Mendel parecía ser, a primera vista, sobre todo morfológica. Para muchos de los biólogos jóvenes, las preguntas verdaderamente significativas decían lo siguiente: ¿cómo controlan las partículas hereditarias, si es que existen, los procesos químicos de las células?; ¿por qué unos caracteres enmascaran la aparición de otros?; ¿cómo pueden estudiarse fisiológicamente tales procesos? Por la importancia que le reconocían a los procesos investigados con medios fisiológicos, a los biólogos jóvenes les parecía que el esquema mendeliano era un retroceso hasta las teorías más viejas dominadas por la idea de jerarquías de unidades morfológicas, cuya función no podía investigarse con ningún medio conocido. Morgan se expresó con suma claridad al respecto, en 1909, al citar a un autor que recientemente había escrito:

> La naturaleza de la interpretación y la descripción mendelianas actuales nos compromete inexplicablemente con la "doctrina de las partículas" en el germen y en otras partes. Exige una "base morfológica" en el germen para la más pequeña de las fases (factor) de un carácter definitivo. En esencia es una concepción morfológica, con un rastro diminuto de rasgo funcional [...] Con una mirada que sólo ve *partículas* y un discurso que sólo las simboliza, no es posible llevar a cabo un estudio del *proceso* [...] Creo yo que ha sido posible mostrar, mediante lo que sabemos de la génesis de estos caracteres del color que la descripción mendeliana —al menos de la herencia del color— se ha apartado mucho de los hechos; ha colocado facto-

res en las células germinales que es nuestro privilegio hoy quitar; ha declarado que hay discontinuidad donde existe evidente epigénesis.

Morgan y muchos de su generación ya no se sentían satisfechos con explicaciones que sólo tenían un componente morfológico; las consideraciones fisiológicas tenían importancia capital para que la biología pudiese eludir las teorías especulativas características de fines del siglo XIX.

A mayor profundidad aún que la objeción a las unidades morfológicas por sí mismas se hallaba situada una confusión básica que caracterizó gran parte del pensamiento a principios de siglo. A las partículas hereditarias preformadas se las conoció por los diversos nombres de *factores, genes, caracteres de unidad* y otros por el estilo. Lo que numerosos investigadores no lograron captar, entre 1900 y 1910, fue la distinción fundamental entre la partícula hereditaria misma y el carácter adulto reconocible al que supuestamente daba origen. La distinción entre lo que hoy llamamos el *genotipo* y el *fenotipo* fue señalada de manera explícita en 1911 por el botánico danés Wilhelm Johannsen, de cuyo trabajo en la selección de líneas puras hablé ya en el capítulo I. Johannsen recalcó que los organismos no heredan los "caracteres" en el momento de la fertilización, sino sólo componentes genéticos, o la potencialidad de tales caracteres. A la potencialidad heredada la llamó *genotipo*. Representaba *1)* lo que el organismo podía trasmitir a la generación siguiente, y *2)* lo que el organismo mismo *podía* mostrar (aun cuando *no lo mostrase* necesariamente) como carácter adulto visible.

La distinción era fundamental, puesto que el no haberla hecho había metido en dificultades a muchos investigadores —en especial a embriólogos como Morgan—. Inconscientemente, entendían que frases como la de la "herencia del color oscuro del pelaje" implicaban que un espermatozoide o un óvulo portaban el carácter del pelaje de color oscuro. Y tal manera de hablar les sonaba a preformacionismo. La distinción trazada por Johannsen hizo posible el pensar en las partículas hereditarias no como si fuesen caracteres adultos plenamente desarrollados sino como

unidades que guiaban procesos funcionales. Si un *gen* (Johannsen ideó el término en 1909) no era sino el productor potencial de un carácter adulto, entonces la cuestión de cómo llegaba a formarse realmente dicho carácter adulto se convertía en tema de estudio abierto. Además, la concepción de Johannsen hizo posible comprender más claramente la idea mendeliana de la dominancia y la recesividad. Una vez que la distinción se presentó clara a quienes trabajaban en los campos de la herencia y la evolución, fue fácil aceptar la teoría mendeliana en un contexto moderno.

Una pregunta persistente desde el redescubrimiento de la obra de Mendel había sido la de si los "factores mendelianos" tenían alguna base material en las células vivientes. En 1902 Walter Sutton (1877-1916), estudiante de posgrado en la Universidad de Columbia, había hablado de la notable semejanza entre la hipótesis mendeliana de la segregación y la separación microscópicamente observable de cromosomas homólogos durante la meiosis. Su sugerencia quedó confirmada por detallados estudios citológicos un año más tarde, los cuales conducían a pensar que los "factores" de Mendel podrían ser cromosomas o partes de cromosomas. Sin embargo, inmediatamente se le hicieron algunas objeciones a esta interpretación; ante todo, que en el adulto se hallaban expresados caracteres en número mucho mayor que el de los pares reales de cromosomas. Por consiguiente, los cromosomas tenían que ser grupos de factores unidos entre sí. De ser cierto esto, entonces, tendría que observarse que algunos grupos de caracteres se heredasen juntos, situación que, en aquellos años, no era el caso. Sin embargo, hacia 1906, Bateson había identificado varios "grupos de ligamiento" en plantas, testimonio que parecía corroborar realmente la hipótesis cromosómica. Estos ejemplos no eran concluyentes en sí mismos sino sólo sugerentes. Hacia los primeros años del siglo xx, ya se sabía mucho acerca de los movimientos de los cromosomas, tanto durante la mitosis como en la meiosis, pero nada se sabía de cierto acerca de la función de los cromosomas. Su intervención en el proceso de la herencia no era algo que hubiese quedado claramente establecido entre 1900 y 1910, aunque algunos trabajos, sobre todo los de E. B. Wilson en el laboratorio de la Universidad de Columbia, entre 1902 y 1905, apuntaban firmemente en esa dirección. De manera semejante trabajos anteriores de Theodor Boveri (1862-1915) mostraban que los embriones que exhibían defi-

ciencias embrionarias se desarrollaban de manera anormal, lo cual indicaba que cada cromosoma podría ser el portador de determinantes específicos del crecimiento y del desarrollo. Hacia 1910 todas estas clases de datos comenzaron a dejar establecido que los cromosomas eran estructuras celulares que actuaban como vehículos de la herencia. Sin embargo estas pruebas no les parecieron concluyentes a todos.

No obstante su descubrimiento de los grupos de ligamiento en varias especies de plantas, Bateson rechazó firmemente la idea de que los factores mendelianos fuesen partes de cromosomas. Al igual que Morgan, Bateson era embriólogo; ambos, en efecto, habían estudiado con William Keith Brooks (1848-1908) en la Universidad John Hopkins. Lo mismo que Morgan, Bateson se inclinaba a pensar que las teorías materiales de la herencia tocaban en la antigua doctrina de la preformación. Pero eso no era todo. Bateson sentía una antipatía personal por cualquier forma de materialismo, influencia que bien pudo recibir de los físicos idealistas que constituían un prestigiado círculo intelectual en Cambridge, entre 1900 y 1920. El idealismo de Bateson le impidió finalmente aceptar la teoría cromosómica, aun después de que el grupo de Morgan demostró que se podía trazar el "mapa" cromosómico. La terquedad con que Bateson sostuvo su punto de vista lo colocó en la retaguardia de la disciplina cada vez más amplia de la genética. Hacia 1920 era un anacronismo y afirmaba empecinadamente que no existía prueba directa de que los genes (o factores mendelianos) poseyesen alguna base material en la estructura celular. Después de 1910, los que se pusieron a la cabeza fueron los investigadores estadunidenses, pues en los Estados Unidos una sólida tradición de biología celular, patrocinada primordialmente por Edmund Beecher Wilson (1856-1938) de la Universidad de Columbia, desempeñó un destacado papel en el desarrollo de las relaciones conceptuales entre los datos de la genética y los de las funciones y estructuras celulares.

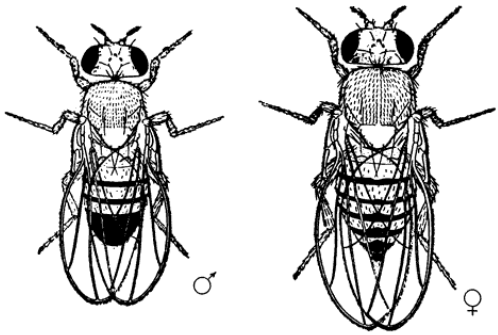


FIGURA III.3*a*. *Macho y hembra de* Drosophila.

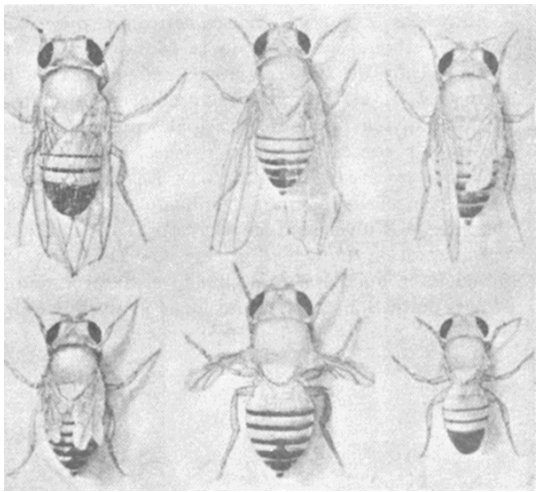


FIGURA III.3*b*. *Algunas alas mutantes de* Drosophila. *Arriba (de izquierda a derecha): cortada, acanalada, mal desarrollada. Abajo (de izquierda a derecha): otra forma de mal desarrollada, vestigial, áptera. [Tomado de Thomas Hunt Morgan,* A Critique of the Theory of Evolution *(copyright 1916, 1944 by Princeton University Press). Reimpreso con permiso de Princeton University Press.]*

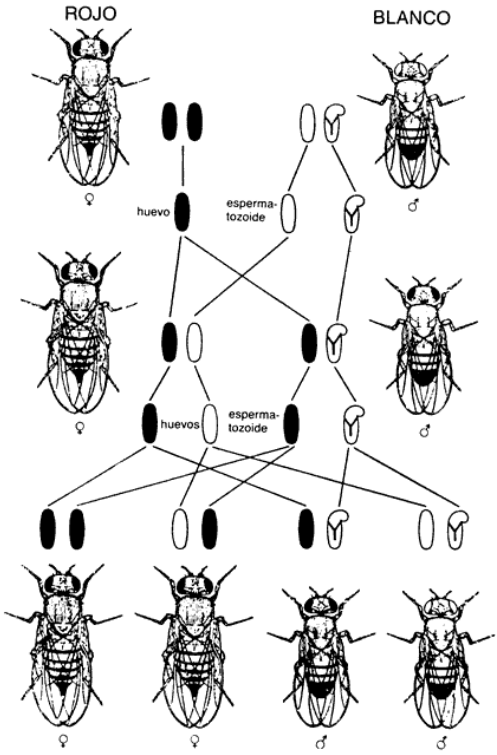
Entre los estudiosos estadunidenses que más contribuyeron al progreso de la causa mendeliana, en la década de 1920, figuró el antiguo crítico de ésta, Morgan. El cambio en la actitud de Morgan fue resultado principalmente de su propio trabajo con la mosca del vinagre, la *Drosophila melanogaster* (véase la figura III.3.). En 1908 Morgan había comenzado a criar *Drosophila* en su laboratorio de la Universidad de Columbia, a fin de determinar si la mutación grande, de De Vries, se producía en animales. Aun cuando no se produjeron en sus cultivos notables mutaciones a nivel-de-especie, Morgan encontró una curiosa mosca macho de

ojos blancos, en 1910, en una de sus botellas de cría. A pesar de que este nuevo carácter, aparecido repentinamente, no constituía a la mosca en una especie nueva, Morgan llamó *mutación* al cambio y cruzó al macho mutante con una hembra normal (de ojos rojos). Todos los descendientes mostraron el rasgo normal, de ojos rojos. Sin embargo, cuando cruzó algunos miembros de la primera generación entre sí, descubrió que el carácter de los ojos blancos aparecía de nuevo. Empero, era curioso que siempre aparecía en los machos pero nunca, o casi nunca, en hembras. Por otra parte, si se cruzaba a un macho de ojos blancos con hembras de la primera generación la mitad de los descendientes machos y la mitad de las descendientes hembras tenían ojos blancos. Morgan encontró que estos curiosos resultados de la herencia del color de los ojos podían explicarse con fundamento en la teoría mendeliana, hecho que estimuló su rápida transformación de escéptico en partidario.

Para explicar la peculiar herencia de los ojos blancos en relación con el sexo, Morgan supuso además que el factor mendeliano del color de los ojos se segregaba siempre con el factor correspondiente al sexo (véase la figura III.4.). Morgan conocía los trabajos citológicos sobre determinación del sexo llevados a cabo de 1904 a 1905. Wilson y el citólogo Nettie M. Stevens (1861-1912), de Bryn Mawr, habían mostrado, cada uno por su parte, que los llamados *cromosomas accesorios* (una pareja de cromosomas homólogos cuyos miembros no son estructuralmente iguales) estaban asociados a la herencia del sexo, Wilson y Stevens habían mostrado que en determinados grupos de animales y plantas la herencia de dos miembros de aspecto normal del par accesorio producía un organismo femenino, mientras que la herencia de un cromosoma normal y de uno de los cromosomas de forma rara producía un macho (en la terminología moderna, el cromosoma "normal" sería el X y el de forma rara, el Y). Habían mostrado también que, en otros grupos de organismos, lo cierto era lo contrario. En cualquiera de los casos, sin embargo, se había mos-

trado que la herencia del sexo estaba relacionada con el traspaso de cromosomas específicos de padres a descendientes.

Aun cuando, en su trabajo de 1910, Morgan se había abstenido de afirmar que el "factor" correspondiente al color de los ojos estaba ligado definitivamente al par de cromosomas accesorios, sí trató de explicar sus resultados diciendo que ambos se segregaban juntos siempre. Dado este reconocimiento, sin embargo, poco faltaba conceptualmente para ver que algunos caracteres mendelianos podían estar ligados físicamente a los cromosomas accesorios. Fueron éstos los comienzos de una ambiciosa teoría de las bases físicas de la herencia. Morgan hizo referencia al carácter de los ojos blancos y otros pensaron que estaba determinado por factores de los cromosomas accesorios, como "caracteres limitados a un sexo".[1]



1 Rojo 2 blanco 3 huevo 4 espermatozoide 5 huevos

FIGURA III.4. *Patrones hereditarios ligados al sexo en la* Drosophila. *Un macho de ojos blancos (derecha) se cruza con una hembra normal, silvestre (izquierda). La F_1 es toda de ojos rojos, pero en la F_2 una de cada cuatro moscas es de ojos blancos y macho. En 1910, Morgan sólo podía explicar este fenómeno suponiendo que el gen determinante del color de los ojos se encontraba en el cromosoma X, Los cromosomas X negros contienen el gen de los ojos rojos, mientras que los cromosomas X blancos contienen el gen de los ojos blancos. [Tomado de* Mendelism, *de Punet. Con permiso de MacMillan, Londres y Basingistoke.]*

Gracias al descubrimiento de la herencia ligada al sexo quedó allanado el camino para relacionar la teoría mendeliano-cromosómica de la herencia con una concepción comprensiva de la herencia. En los cinco años que siguieron al primer artículo sobre la *Drosophila,* Morgan y sus colaboradores obtuvieron asombrosos resultados. Se descubrió la manera de localizar topográficamente a los cromosomas; se demostró que la determinación del sexo era resultado de una proporción entre cromosomas accesorios y cromosomas somáticos; se obtuvieron marcadores cromosómicos y se les cruzó hasta obtener líneas puras que pudiesen usarse para correlacionar los resultados de la crianza con estudios citológicos de la estructura cromosómica. El éxito de estas actividades fue consecuencia en parte de los grandes esfuerzos efectuados por la Escuela de Morgan en la Universidad de Columbia. Se debió también en parte al uso de la *Drosophila,* cuyo ciclo de vida más o menos breve y cuyas necesidades dietéticas fácilmente satisfechas la hacían ideal para la cruza en laboratorio. Bateson y los criadores prácticos habían trabajado primordialmente con organismos cuyos ciclos generacionales iban de tres semanas a varios meses. La *Drosophila* podía producir una nueva generación cada 10 a 14 días y de tal modo contribuyó a la rápida acumulación de datos que Morgan y sus colaboradores pudieron analizarla.

El desarrollo de las ideas científicas es afectado a menudo grandemente por la clase de condiciones físicas o sociales en que se lleva a cabo la investigación. Además de un organismo favorable para el estudio, Morgan encontró también un ambiente idóneo para la investigación en su departamento de la Universidad de Columbia y un grupo idóneo de discípulos que lo ayudaron en sus esfuerzos. Hacia las fechas en que la *Drosophila* hizo su aparición en los terrenos de la Universidad de Columbia, Ed-

mund Beecher Wilson era jefe del departamento de biología y viejo amigo de Morgan. Wilson era un hombre de aspecto y obra majestuosos, cuyo trabajo monumental sobre citología *The Cell in Development and Inheritance,* publicado por primera vez en 1896, mostró sus amplios conocimientos de la bibliografía citológica, aunados a un gran interés en la herencia y la evolución. Wilson, que simpatizaba con Morgan y su interés en la herencia, hizo todo lo posible por fomentar las investigaciones sobre la *Drosophila*. Aun cuando los recursos materiales con que contaban en el Schermon Hall de Columbia eran medianamente primitivos, en especial si se comparan con las normas modernas, Morgan fue capaz de convertir un laboratorio anexo a su despacho en lo que con afecto fue llamado el *cuarto de las moscas* y equiparlo con algunas mesas viejas y miles de botellas de leche para cultivar *Drosophila*.

En 1909 y 1910, varios estudiantes apasionados y sagaces de la Universidad de Columbia, que habían llevado el curso de Introducción a la biología que impartía Wilson uno o dos años antes, solicitaron trabajar en el laboratorio de Morgan. Fueron éstos Alfred Henry Sturtevant (1891-[1977]), Hermann Joseph Müller (1890-1967) y un poco más tarde Calvin Blackman Bridges (1889-1938). Todos estos hombres prosiguieron sus estudios de posgrado bajo la dirección de Morgan y, junto con otros que también desempeñaron labores en el cuarto de las moscas de Morgan, contribuyeron a establecer los conceptos fundamentales de la teoría cromosómica de la herencia.

En 1911 Morgan propuso la idea de que, si se ordenaban los factores mendelianos en línea recta sobre los cromosomas, se podría encontrar la manera de trazar las distancias relativas de unos con otros. Conocedor de una teoría más antigua de los *quiasmotipos,* propuesta por Francis Alfons Janssens (1865-1924) en 1909, Morgan sugirió que los espacios entre cromosomas en las sinapsis podían tener como resultado un intercambio de partes entre dos homólogos. Cuanto más alejados se encontrasen dos factores

sobre los cromosomas, tanto más frecuentemente podrían ocurrir entre ellos los intercambios. De tal modo, mediante la observación de dos caracteres a la vez contenidos en el mismo cromosoma, la frecuencia de disyunción de los dos caracteres en los vástagos indicaría la frecuencia con que se habían producido los intercambios cromosómicos. Morgan le presentó su proposición general a Sturtevant como problema que requería solución. Según lo que ha contado el propio Sturtevant, se olvidó de su tarea por una noche y le llevó a Morgan, al día siguiente, el primer bosquejo de un cromosoma de *Drosophila*. El bosquejo era burdo, pero constituía un comienzo, y al cabo de varios años se ideó un procedimiento para hacerlo con gran detalle.

El grupo trabajaba cohesivamente, pero cada individuo realizaba sus propios experimentos y tenía sus intereses especiales. Morgan analizaba los resultados y formulaba preguntas o problemas más amplios que había por abordar. Müller sentía especial afecto a idear los cruces experimentales precisos que debían hacerse para poner a prueba hipótesis precisas, propuestas por él mismo o por otros. Estaba interesado también en diseñar cepas de moscas con marcadores cromosómicos específicos, o partes de cromosomas que podían observarse con el microscopio, y de tal modo podían seguirse de una generación a la inmediata. Aparte de Morgan, Müller era el más propenso a pensar en términos amplios y generales. Bridges era el citólogo sobresaliente del grupo. No sólo su notable habilidad para realizar preparaciones citológicas de cromosomas sino también su sagacidad para descubrir mutantes nuevos, o aberraciones cromosómicas, lo convirtieron en eslabón fundamental para el desarrollo de la relación entre los bosquejos de cromosomas y las estructuras cromosómicas reales (véase la figura III.5.). Sturtevant era especialmente diestro para ocuparse de las relaciones matemáticas del bosquejo y a menudo resolvió con éxito las disputas cuantitativas. Estas capacidades individuales se complementaban entre sí y dieron al grupo una cohesión, en aquellos primeros años, que permitió al tra-

bajo avanzar con asombrosa rapidez. El ambiente de trabajo, según lo describió Sturtevant, era el siguiente:

> El grupo trabajaba como una unidad. Cada quien llevaba a cabo sus propios experimentos, pero sabía exactamente lo que estaban haciendo los demás, y cada nuevo resultado se discutía con libertad. Se prestaba poca atención a las prioridades o a la fuente de las ideas o de las interpretaciones nuevas. Lo importante era sacar adelante el trabajo. Quedaba mucho por hacer; había que probar muchas ideas nuevas y que desarrollar muchas técnicas experimentales nuevas. No pueden haber abundado los tiempos y los lugares en los laboratorios científicos, en los que se haya trabajado en tal ambiente de emoción y con tan sostenido entusiasmo.

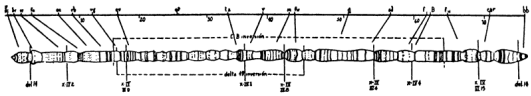


FIGURA III.5. *Mapa genético (línea recta, arriba) y mapa cromosómico correlacionado (dibujo, abajo) que nos muestran, respectivamente, localizaciones de los genes relativas y reales. Los puntos en un mapa genético están determinados por las frecuencias de* crossover *a partir de los datos de crianza. Las distancias que los separan son únicamente relativas, pues el mapa genético por sí mismo nada nos dice acerca de las posiciones de los genes reales en el cromosoma en cuestión. Theophilus Shickel Painter mostró en 1931 que los cromosomas gigantes salivales de la* Drosophila *(se muestra el esbozo de un cromosoma) proporciona un material excelente para correlacionar mapas genéticos con cromosomas reales. [Tomado de "A New Method for the Study of Chromosome Rearrangements and Plotting of Chromosome Maps", T. S. Painter,* Science, *vol. 78, 585-586. Reimpreso con permiso.]*

Aun cuando hayan estado en estrecha relación con el desarrollo de la genética de la *Drosophila,* en las décadas subsiguientes a 1910, ni Bridges, Sturtevant ni sobre todo Müller fueron meros apéndices de Morgan, sino que cada uno de ellos fue un investigador de prestigio bien establecido. Bridges desarrolló una *comprehensiva* teoría del equilibrio sexual, basada en un análisis cromosómico de ginandromorfos y de mosaicos (moscas que mostraban combinaciones de características masculinas y femeninas). Sturtevant desarrolló la idea del efecto de la posición y la mayoría de las técnicas analíticas para el esbozo. Y Müller, el más independiente e intelectualmente agresivo de todos, demostró con experimentos la proporcionalidad entre las dosis de rayos X y la frecuencia de la mutación genética. Por su obra, realizada en la década de 1920, se le concedió a Müller el Premio Nobel de Fisiología en 1947. Con tal grupo de colaboradores jóvenes y notables, y con un organismo tan cooperador como la *Drosophila,* nada tiene de particular que Morgan haya avanzado a enorme velocidad en sus investigaciones.

Hacia 1915, el grupo de la *Drosophila* había acumulado suficiente información para la publicación del libro que hizo época, titulado *The Mechanism of Mendelian Heredity* (de Morgan, Sturte-

vant y Bridges). En esta obra se pusieron sólidas bases para la teoría mendeliana en su relación con la herencia animal (y vegetal), así como con los hechos de la citología. En esta obra Morgan y sus colaboradores desarrollaron la idea de que los "factores", en la acepción mendeliana del término, eran unidades físicas, situadas en posiciones definidas en los cromosomas. Cada factor se concibió como una unidad discreta, físicamente separable de los demás mediante un proceso de fragmentación y recombinación cromosómica (se sabe que los cromosomas se fragmentan e intercambian partes con el otro miembro de cada par a veces). El *Mechanism,* como la obra posterior de Morgan, titulada *Physical Basis of Heredity* (1919) y *The Theory of the Gene* (1926), expusieron los fundamentos conceptuales de la teoría mendeliana y vincularon los resultados de la crianza con los hechos de la citología. Ya no era posible hacer caso omiso de la generalidad de los fenómenos mendelianos o negar que los "factores" de Mendel tenían alguna realidad en la estructura de las células germinales.

Los esbozos de cromosomas no eran sino una de las maneras de abordar el problema del establecimiento de la realidad física de los genes. Estudios posteriores de supresiones (cuando se pierde parte de un cromosoma, con la consiguiente pérdida de algunos caracteres en el fenotipo), de inversiones (cuando partes de un cromosoma se voltean) o de duplicaciones (cuando se repite un sector de un cromosoma, lo cual suele afectar al carácter fenotípico) hicieron cobrar fuerza a la idea de que los genes (o factores) eran unidades discretas en los cromosomas. Cuando se piensa en que tuvieron que transcurrir 55 años después de la publicación de la obra de Morgan, hasta fines de la década de los sesenta, para que se llegase a aislar un solo gen —que era de un virus, por lo demás— se percata uno de que las deducciones y realizaciones del grupo de la Universidad de Columbia fueron en verdad notables.

The Mechanism of Mendelian Heredity (1915) alcanzó un éxito casi inmediato, puesto que la comunidad de los biólogos se había venido preparando lentamente para un cambio en su aceptación general del mendelismo. Y, por supuesto, éste no era nuevo en la escena en el año de 1915; sin embargo, la concepción de la teoría que habían forjado Morgan y su grupo era mucho más completa que la producida por Bateson u otros investigadores anteriores. Morgan y los de su grupo dieron a la teoría mendeliana un entramado mecanicista-materialista que atrajo a muchos de los biólogos más jóvenes de la época, imbuidos en el espíritu de la *Entwicklungsmechanik*. Una avalancha de trabajos se había precipitado, entre 1910 y 1915, del cuarto de las moscas, y los nuevos resultados recibieron una amplia difusión por medio de la bibliografía biológica. Morgan, por siempre publicista, dio conferencias sobre las nuevas teorías en Woods Hole, Columbia, Yale, en muchas otras universidades y en reuniones profesionales. Sus notables aptitudes literarias produjeron otros dos libros sobre el mendelismo entre 1915 y 1925, así como numerosas exposiciones técnicas y de semidivulgación para periódicos y revistas. Las nuevas ideas habían sido aceptadas casi completamente hacia 1920 en la comunidad de los biólogos.

Aun después de *The Mechanism* y de los numerosos artículos técnicos de Morgan y sus colegas, no faltó quien criticara algunos de los aspectos de la teoría mendeliano-cromosómica. Por ejemplo, William Ernest Castle (1867-1962), de la Universidad de Harvard, encontró que la selección misma, llevada a cabo rigurosamente en una sola dirección durante numerosas generaciones, parecía alterar los genes del caso para variar en el *sentido de la selección*. Con fundamento en esto, Castle argumentó en contra de las aseveraciones de la escuela de Morgan en lo tocante

a la estabilidad del gen (Morgan y su grupo consideraron que las mutaciones eran acontecimientos relativamente infrecuentes):

> Muchos estudiosos de la genética consideran en el momento actual que las unidades-caracteres son inmutables […] Durante años he venido estudiando esta cuestión, y la conclusión general a la que he llegado es ésta, que las unidades-caracteres son tan modificables como recombinables. Muchos mendelianos piensan de otra manera, pero esto se debe, creo yo, a que no han estudiado la cuestión con atención suficiente.

Más tarde (1917-1919) se demostró que las aseveraciones de Castle eran insostenibles, puesto que Morgan y su grupo pudieron proporcionar una mejor explicación de los propios resultados de Castle mediante la idea de los *genes modificadores*. Los genes modificadores influyen en el grado de expresión de un carácter; el proceso de selección de Castle no había modificado la naturaleza del gen original sino sólo el número de modificadores que actuaban sobre él.

Uno de los problemas más difíciles a que se enfrentó la nueva genética fue descubrir cómo los genes producían sus efectos. Aun cuando Morgan y su escuela, prudentemente, en algunos respectos, restringieron su trabajo a campos en los que pudiesen llevar a cabo experimentos reales, esto por sí solo no sirvió para hacer a un lado la cuestión de la función de los genes. La escuela de Morgan estudió la estructura de los genes —el ordenamiento físico y la organización de los genes en los cromosomas—, pero hubo quienes, como Richard Goldschmidt, director del Kaiser-Wilhelm Institut für Biologie, llamaron obstinadamente la atención sobre la función del gen. En varios estudios, que culminaron en 1938 con el libro titulado *Genética fisiológica,* Goldschmidt atacó la teoría de que los genes eran partes discretas de los cromosomas, por considerarla bastante simplificada. En 1940, sostuvo que la teoría de los genes corpusculares estaría, al cabo de 10 años, "tan muerta como el dodo", precisamente porque no podía explicar los procesos fisiológicos y de desarrollo. Goldschmidt prefería considerar el cromosoma en su totalidad como la unidad hereditaria, el funcionamiento del cual estaba integrado en los procesos metabólicos celulares. Goldschmidt no sabía a ciencia cierta cuál era la parte genética del cromosoma, pero optó por pensar que debía ser el componente proteínico (los cro-

mosomas en las plantas y los animales superiores están compuestos de proteína y ácido nucleico), que actuaría como enzima. Al igual que Bateson, Goldschmidt tenía mucho de idealista filosófico y se resistía a admitir la existencia de las partículas genes que no podían verse realmente. En ninguna parte del trabajo de Morgan o de su grupo era posible hacer otra cosa que inferir, con fundamento en algunos testimonios de diverso carácter, que existían realmente los genes mendelianos discretos. Nadie había visto entonces, ni nadie lo ha visto en nuestros días, una partícula real que se supiese que representara a un solo gen mendeliano. Goldschmidt criticaba en parte la fe que las personas estaban depositando en un dogma basado únicamente en inferencias. Pero también levantaba objeciones contra el hecho de que la teoría de Morgan era en gran medida una teoría estructural, que sólo reconocía "de dientes para fuera" las cuestiones funcionales.

Goldschmidt formuló algunas preguntas importantes y sus ataques contra la teoría de los genes mantuvieron ante los ojos de la comunidad biológica, durante varias décadas, la cuestión de la función del gen. En lo sustancial, sin embargo, erró en el blanco. El rasgo esencial del trabajo de la escuela de Morgan fue que, a uno y el mismo tiempo, vio las relaciones íntimas entre herencia, embriología, bioquímica y evolución y sin embargo pudo olvidarse esencialmente de las interconexiones al formular preguntas acerca de la *Drosophila*. El hecho de que Morgan pudiese separar las preguntas majestuosas, a las que no se podía dar respuesta mediante experimentos, de las preguntas sencillas, que podían someterse a prueba, le permitió a él y a su grupo avanzar en un campo en el que podían obtenerse al menos algunas respuestas. Morgan consideró que las condiciones experimentales controladas le proporcionaban las circunstancias necesarias para un análisis detallado y cuantitativo de cuestiones limitadas, pero a las que se podía encontrar solución.

Así pues, la nueva escuela de genetistas desarrolló, entre 1915 y 1930, un enfoque de la biología fuertemente pragmático y ex-

perimental. Sacando analogías de las ciencias físicas, encarecieron el valor de la experimentación y en particular la importancia de los datos cuantitativos. La hipótesis mendeliana ejerció, de tal modo, una de sus mayores influencias al permitir la introducción de los métodos experimentales en una esfera de la biología que antes había sido reservada a la descriptiva. Jacques Loeb (1858-1924), amigo íntimo de Morgan, y campeón de la biología mecanicista (véase el capítulo IV) escribió en 1911 que la nueva ciencia mendeliana era "la parte más exacta y racional de la biología, en la que los hechos pueden predecirse no sólo cualitativa sino también cuantitativamente". El experimentalismo triunfó de manera clara y patente cuando se aceptó la teoría cromosómica. Nada tiene de raro que Morgan se encolerizase cuando vio que criticaban el trabajo mendeliano por poseer precisamente este rasgo; por haber introducido elementos no naturales, como los de la crianza artificial, las condiciones ambientales controladas y otros semejantes en biología. Para la generación más joven de biólogos, estos argumentos no sólo eran anacrónicos sino que perdían de vista la meta hacia la cual habría de dirigirse finalmente la biología. Como escribió Morgan en 1916:

> Se ha levantado, de hecho, la objeción de que en el trabajo de crianza de *Drosophila* hemos estado tratando con condiciones artificiales, no naturales. Se ha dado a entender con suficiente claridad que los resultados obtenidos en la botella de crianza, en el almácigo, en el tiesto y en el corral no tienen validez para el medio natural "abierto", para la vida o para los tipos salvajes. Para ser congruentes, esta misma objeción debería hacerse al uso del espectroscopio para el estudio de la evolución de las estrellas, al uso de la probeta y la balanza en la química, o del galvanómetro por el físico. Todos éstos son instrumentos artificiales, utilizados para sacarle, mediante tortura, sus secretos a la naturaleza. Me atrevería a pensar que la antítesis real no se establece entre el trato natural y el trato artificial de la naturaleza, sino más bien entre datos controlados o verificables, por una parte, y la generalización irrestricta, por otra parte.

El fundamento mismo de la teoría mendeliano-cromosómica había sido su enfoque cuantitativo y experimental. Con estos métodos, limitando las preguntas formuladas y el número de factores variados, había sido posible sacar de los datos procedentes de los experimentos de crianza más sentido que el que se había alcanzado mediante el enfoque enredado y confuso característico de los criadores de plantas y de animales del siglo XIX.

No menos importante fue que la fusión de la citología con los datos procedentes de los experimentos de crianza liberó la gené-

tica mendeliana de la suerte de ser una anticuada teoría especulativa, no-materialista. La fusión dio a la genética una realidad física de la que habían carecido todas las teorías de la herencia anteriores. Para Morgan y su grupo el trabajo con la *Drosophila* había situado a la biología en su conjunto en un plano nuevo, al utilizar métodos experimentales y al fundamentar las conclusiones alcanzadas mediante los experimentos de crianza en la sólida realidad de la estructura y la función celulares.

Poco después de que el trabajo del grupo de la *Drosophila* había quedado firmemente establecido mediante la publicación de *The Mechanism of Mendelian Inheritance,* se invitó a Morgan para que dictara las Conferencias de la Fundación Louis Clark Vanuxem en la Universidad de Princeton. Eligió como tema la validez de la teoría darwiniana, de acuerdo con las pruebas aportadas por la genética moderna. Podrá parecer extraño que Morgan hubiese elegido este tema, especialmente porque su libro titulado *Evolution and Adaptation* (1903) había sido un ataque tan corrosivo contra el concepto *evolución por selección natural*. Sin embargo, Morgan no era persona que se aferrase empecinadamente a sus viejas ideas, una vez que se hubiese reunido una masa de pruebas en contra. De modo que sus conferencias sobre la teoría darwiniana en Princeton reflejaban la contribución que la teoría mendeliano-cromosómica hizo para la comprensión, de parte de Morgan y otros, del mecanismo de la selección natural. Históricamente, podemos generalizar sin temor a partir de la reacción de Morgan, ya que, en su concepción de Darwin, era representativo de muchos biólogos que en los primeros años del siglo habían expresado su escepticismo en lo tocante a la selección natural.

El mayor obstáculo que se oponía a la cabal comprensión de la teoría darwiniana era la falta de una teoría de la herencia congruente y utilizable. El trabajo con la *Drosophila* les había demostrado a Morgan y a otros que los genes de caracteres específicos se heredaban como unidades discretas y constantes y no se modificaban de una generación a la otra por el hecho de existir unos junto a otros en un organismo que tuviese genes contrastantes para el mismo carácter. Por ejemplo, un gen de ojos blancos podía existir durante una o varias generaciones enmascarado en sus efectos por un gen de ojos rojos (dominancia completa) y mani-

festarse no obstante como un fenotipo de ojos blancos inalterado, una vez que coincidiese con otro gen de ojos blancos. Las variaciones recesivas no eran "tragadas" —es decir, perdidas para siempre o diluidas—, aun cuando no se expresasen en cada generación. La especie podía avanzar después de todo.

Un problema no menos importante resuelto por la teoría mendeliano-cromosómica fue el del origen de las variaciones. El propio trabajo de Morgan y el de sus discípulos (especialmente el de Müller, con rayos X) había mostrado que en una población existían muchos tipos de variabilidad genética y que todos podían ser "la materia prima" sobre la cual actuaba la selección. Por supuesto, había mutaciones —ahora, micromutaciones, en vez de las macromutaciones de De Vries—, como las de los ojos blancos o las alas vestigiales. Mutaciones como éstas eran cambios discretos que afectaban a uno o a unos pocos caracteres, y se reproducían después de que se presentaban. Las mutaciones eran inicialmente "errores" en la duplicación de las unidades genéticas e, incluso, se había descubierto que se producían en proporciones relativamente constantes para cada tipo de mutación (así, por ejemplo, se encontró que una nueva mutación correspondiente a los ojos blancos se producía una vez por cada 10 000 espermatozoides u óvulos producidos).

Había otras fuentes de variabilidad aparte de la mutación espontánea. Entre ellas figuraban aberraciones cromosómicas como la partición y la recombinación, las inversiones, las supresiones y las duplicaciones. La recombinación forma nuevos agrupamientos de caracteres que tal vez jamás existieron antes en el mismo organismo. Tales combinaciones nuevas bien podrían tener un valor positivo (o negativo) para la selección. Se sabía que las inversiones y las duplicaciones afectaban la expresión de los genes al cambiar su posición en relación con otros genes en el cromosoma (lo que se llamó *efecto de la posición*). Y, por supuesto, una supresión podía eliminar algunos genes de una línea familiar, o permitir la expresión de otros miembros del par genético

(recuérdese que en los organismos superiores cada rasgo está representado por dos genes, uno en cada miembro de un par cromosómico). Además, el descubrimiento de que había más de dos formas contrastantes de los mismos caracteres (por ejemplo, había muchos colores de ojos, además del rojo y el blanco en la *Drosophila*) o de que algunos genes podían modificar la expresión cuantitativa de otros (como los genes modificadores con los que había estado trabajando Castle) permitió concebir la gran amplitud de formas y de clases de variaciones que podían tener lugar en las poblaciones naturales. Estos tipos de variabilidad eran lo que Darwin había descrito como las ligeras diferencias individuales sobre las que actuaba la selección natural. Morgan y su generación estudiaron experimentalmente estas variaciones y pudieron demostrar su heredabilidad de una manera que no había estado al alcance de Darwin o de los neodarwinianos a fines de siglo.

La distinción genotipo-fenotipo ayudó considerablemente a Morgan y a otros a comprender el mecanismo de la selección. Se entendió con claridad que la selección actuaba directamente sobre el fenotipo del organismo, no sobre los genes en sí. De modo que los caracteres estructurales y funcionales que el organismo mostraba al ambiente eran aquellos a los que la selección favorecía o rechazaba. Dos organismos, uno de los cuales portase un gen dominante y otro recesivo en tanto que el otro fuese portador de dos genes dominantes, quedarían sujetos a la misma presión selectiva, porque sus fenotipos serían idénticos. Sin embargo, en términos de los descendientes que tuviesen, los dos organismos serían diferentes, cualitativa y cuantitativamente. Por ejemplo, si el gen recesivo produjese un fenotipo desventajoso, el organismo portador de ese gen se lo trasmitiría a la mitad de sus descendientes. Las probabilidades de que dicho organismo se aparease con otro organismo de la población que portase, a la vez, el gen dominante y el recesivo también, estarían determinadas por la frecuencia del gen recesivo en esa población. Si tal apareamiento se produjese, sería mucho mayor la probabilidad

de que al menos parte (aproximadamente uno de cuatro según las interpretaciones mendelianas) de los descendientes del organismo tuviesen dos genes recesivos y, de tal modo, mostrasen el fenotipo recesivo. En general, el genotipo de este organismo sería menos idóneo, en relación con las generaciones futuras, que el portador de dos genes dominantes (¡los genes recesivos, o mutaciones, no son, sin embargo, siempre menos ventajosos que el gen dominante, o el estándar!). Morgan y otros se percataron de que las poblaciones de organismos podían contener mucha más variabilidad que la que sugerían sus fenotipos. Más aún, esta "variabilidad oculta" podría actuar como depósito de genes que en algún momento futuro quizá resultasen más ventajosos en diferentes circunstancias ambientales; proporcionaba una "reserva" evolutiva que otorgaba a la población una mayor flexibilidad.

A medida que se fue desarrollando en detalle la teoría mendeliano-cromosómica se hizo patente que proporcionaba un mecanismo explicativo de la herencia empíricamente verificable. Estaba de acuerdo con las suposiciones primeras de Darwin de que: *1)* al menos parte de la variabilidad se hereda efectivamente, y *2)* la mayor parte de tales variabilidades estaban constituidas por cambios minúsculos. Pero Morgan no se quedó en esto. Al representarse los genes como unidades discretas, pudo concebir la evolución en términos de poblaciones de genes y no sólo en términos de la similitud filogenética y taxonómica (morfológica). Morgan vislumbró en la distancia el campo que habría de surgir una década más tarde con el nombre de *genética de poblaciones:*

> El análisis genético de un grupo de especies menores (es decir, de variedades) consistiría en encontrar la manera como los diferentes genes están distribuidos entre los miembros de este grupo. La relación filogenética adquiere un significado diferente del de la relación tradicional expresada en la teoría de la descendencia; pero este punto de vista es tan novedoso que aún no ha recibido el reconocimiento que podemos esperar que se le tribute en el futuro, cuando la relación por descendencia común se considerará de menor importancia comparada con una comunidad de genes.

Morgan no era un genetista estadístico, y no solía plantearse los problemas de la evolución en términos de poblaciones. Pero tampoco lo hicieron muchos de los que, en las dos primeras décadas del siglo xx, trabajaron mucho más directamente que Morgan sobre los problemas de la evolución y del origen de las espe-

cies. La integración plena de la genética mendeliana con el pensamiento evolutivo tuvo que aguardar a la teoría matemática de la selección natural de la década de 1930. Esa teoría fue rigurosa y cuantitativa y finalmente silenció todas las voces que decían que la selección natural era insuficiente para explicar el origen de las especies nuevas. Antes de la síntesis completa, sin embargo, la teoría mendeliana llenó cualitativamente los huecos de la teoría darwiniana. Así, permitió a estudiosos como Morgan armar la teoría completa de manera que antes hubiese requerido un acto de fe. Morgan no fue el único renuente o indispuesto a aceptar las suposiciones de Darwin sin prueba experimental (o al menos demostrable). Una vez que se contó con ella, entre 1910 y 1925, él y otros pudieron avanzar hasta una comprensión más completa del proceso de la evolución según lo postuló Darwin 50 o 60 años antes.

Conclusión

Aun cuando la teoría mendeliana fue desarrollada antes de la aparición de la tradición de la *Entwicklungsmechanik,* la nueva teoría de la herencia no se afirmó sino después de 1910, cuando existió una generación de biólogos en quienes influyó grandemente la nueva tendencia experimental iniciada por Roux, Driesch y otros. La tradición del análisis cuantitativo, experimental característico de la *Entwicklungsmechanik,* proporcionó la atmósfera en que pudo crecer la nueva ciencia experimental. Morgan pagó su deuda con la *Entwicklungsmechanik* explícitamente en 1898, cuando escribió que el trabajo de Roux había llevado los métodos de la física y de la química —y en particular la experimentación— a la biología:

> La historia de la ciencia enseña que, mediante el experimento, la química y la física han hecho progresos enormes; mediante el experimento, la fisiología animal y la vegetal se han convertido en estudios más profundos y exactos que los de la morfología animal y vegetal [...] Por consiguiente, mediante el experimento el estudioso de la nueva embriología espera colocar el estudio de la embriología sobre una base más científica.

La *Entwicklungsmechanik* había allanado el camino a una mayor aceptación del esquema mendeliano al proporcionar la atmósfera en la que pudiesen prosperar y ampliarse los nuevos métodos encarnados en el trabajo de Mendel.

La introducción de la teoría de Mendel en la comunidad de los biólogos y el subsiguiente curso de su historia es un estudio de caso del crecimiento de las ideas científicas. No obstante su aceptación final, esta teoría, como el darwinismo, provocó un considerable escepticismo dentro de la comunidad biológica en el momento de su presentación. El mito común del llamado *método científico* afirma que los hombres de ciencia reflexionan cuidadosa y racionalmente sobre todos los aspectos de una cuestión y finalmente llegan a la respuesta "acertada". Con frecuencia, poco es lo que se dice de los puntos de vista que más tarde no consiguen el favor general. A las grandes figuras de la ciencia se nos las representa como las que estuvieron "en lo cierto", mien-

tras que de las demás, de las que "cayeron en el error" nada se nos dice, como si se quisiese disimular su existencia.

Dado tal estereotipo, los hombres de ciencia y los legos piensan que las nuevas ideas o teorías surgen de una especie de tesoro escondido, y que el camino conducente a éste fue descubierto por algunos genios, en tanto que miles de rutas que a nada conducían fueron recorridas por hombres de talento más modesto. La acogida que se dio a la teoría mendeliana ejemplifica lo engañosas que son las ideas excesivamente simplistas acerca del método científico. Las afirmaciones generales del esquema mendeliano son aceptadas todavía. Sin embargo, como vimos, un hombre tan destacado como Morgan se opuso inicialmente al nuevo esquema. Aun cuando las objeciones de Morgan le eran peculiares, hasta cierto punto, sus ideas generales las compartía con muchos otros. Estas objeciones eran válidas, en muchos casos; hasta que no se encontraron ejemplos suficientes de las proposiciones de Mendel en otros organismos, el argumento de que las leyes de Mendel quizá fuesen válidas sólo para los chícharos era admisible.

Cabe reconocer que hay en la comunidad científica un cierto conservadurismo, alguna renuencia a aceptar a la carrera cualquier idea nueva que se presente. Casi diariamente aparecen ideas nuevas; no podrían forjarse teorías congruentes y bien integradas, en el transcurso del tiempo, si se hiciesen a un lado las ideas viejas tan pronto como se presentase una nueva. Descontando el conservadurismo de algunas personas en particular, aun puede decirse que la comunidad científica en su conjunto no está tan dispuesta a cambiar rápidamente sus creencias compartidas como lo cree la leyenda popular. No sólo los hombres de Iglesia o los políticos se muestran reticentes a aceptar ideas nuevas. Los hombres de ciencia, lo mismo como individuos que como cuerpo de profesionales, se muestran también renuentes a deshacerse de ideas en las que han depositado su afecto.

IV. EL MATERIALISMO MECANICISTA Y SU METAMORFOSIS: FISIOLOGÍA GENERAL, 1900-1930

En 1911 el fisiólogo de origen alemán Jacques Loeb (1858-1924) leyó un trabajo titulado "La concepción mecanicista de la vida" ante el Primer Congreso Internacional de Monistas,[1] convocado por Ernst Haeckel en Hamburgo. Esta alocución, publicada en forma de libro con el mismo título en 1912, fue el apasionante testamento de Loeb a su creencia en que todos los aspectos de los fenómenos vivos podían reducirse, mediante el análisis de laboratorio, a las leyes fundamentales de la física y la química. El propio trabajo de Loeb sobre patogenia artificial (mediante la estimulación de un óvulo para iniciar el desarrollo sin fertilización) y los tropismos animales hizo más atrevida la visión mecanicista y reductivista heredada directamente de los apóstoles de la Escuela de Berlín, de la década de 1850. Loeb se convirtió, a comienzos del siglo xx, en elocuente vocero de una filosofía mecanicista desnuda y sencilla.

Las opiniones de Loeb recibieron calurosa acogida de parte de los monistas reunidos en Hamburgo y alcanzó una boga sorprendente entre biólogos y no biólogos por igual en la década de 1920. Loeb enunció más clara y explícitamente que cualquiera de sus contemporáneos la prolongación lógica de una metodología encarnada en la tradición de la *Entwicklungsmechanik*. Como había confiado Roux en que ocurriría, la biología tenía que convertirse en una y la misma cosa que la física y la química, y los procesos complejos del desarrollo, la regeneración y la fertilización se explicarían finalmente en términos atómicos y moleculares. Para Loeb había llegado casi el tiempo en que tal sueño se realizase.

Sin embargo, la filosofía mecanicista enunciada por Loeb no habría de regir las ciencias biológicas, sin modificaciones, duran-

te mucho tiempo. Los modelos bastante simplistas de Loeb recordaban mucho a los reduccionistas de Berlín del siglo XIX como para no inquietar las mentes incluso de los experimentalistas más racionalistas, por no mencionar las de los biólogos más descriptivistas que sentían una aversión natural a los modelos mecánicos en los sistemas vivos. Más importante aún fue que el intento simplista de Loeb de reducir todos los fenómenos biológicos a la materia en movimiento militaba en contra, a comienzos de la década de 1930, de una nueva preocupación que hizo su aparición, así en la física como en la fisiología, desde principios de siglo. Esa preocupación giraba en torno de la necesidad de comprender las relaciones recíprocas de organización, en vez de considerar las partes por separado. Requería nuevos métodos y criterios para el estudio de fenómenos complejos sin destruir su organización mediante la reducción de todos los fenómenos a sus partes componentes, aisladas. Este movimiento, reconocible hasta cierto punto en la obra de Claude Bernard de la década de 1870, ocupó un lugar importante en los estudios de John Scott Haldane, L. J. Henderson, Charles Scott Sherrington y Walter B. Cannon en las primeras tres décadas del siglo XX. Aunque no rechazaron la idea de que en todos los procesos fisiológicos intervenían las interacciones de los átomos, estos fisiólogos se percataron de que el reducir todos los procesos complejos a las interacciones moleculares se olvidaba de un importantísimo punto biológico. Los sistemas vivos poseen grados elevados de *organización,* no son simplemente fortuitos conjuntos de moléculas. Por eso muchos biólogos, aun cuando compartieron la esperanza de Loeb de que un día se llegasen a comprender todos los fenómenos vivos en términos racionales, rechazaron en última instancia su enfoque. A partir de éste forjaron la que parecía ser una forma de explicación más satisfactoria que trataba de dar cuenta y razón no sólo de los mecanismos moleculares mediante los cuales funcionaban las partes individuales de un sistema, sino también de la forma como esas partes estaban *organizadas* (es de-

cir, relacionadas unas con otras para formar el todo complejo y vivo).

El presente capítulo se consagrará al estudio del desarrollo del materialismo mecanicista durante las primeras décadas del siglo, primordialmente por medio de la obra de Loeb y de su eclipsamiento final ante el materialismo holista. Trataré de relacionar los desarrollos en la biología mecanicista con los desarrollos en otras ciencias como la física, y con los campos más amplios de la filosofía con el surgimiento de la escuela neomachiana.

Jacques Loeb fue hijo de su tiempo. Nacido en 1859, el mismo año de la publicación de *El origen de las especies,* Loeb llegó al mundo en un momento en que ideales largo tiempo acariciados cedían su lugar a análisis realistas y pragmáticos, tanto en el mundo de las ideas como en el de la acción. Los trastornos políticos de fines de la década de 1840 habían coincidido con el origen de una fisiología mecanicista en Berlín. Trastornos semejantes en las décadas de 1860 y 1870, a lo largo de Europa, habrían de encontrar sus paralelos en la teoría darwiniana, por una parte, y en el origen de la *Entwicklungsmechanik,* por otra. Aun cuando hemos visto que el trabajo de Darwin fue contra el cual reaccionó la tradición más analítica de la embriología experimental, las obras originales de Darwin encierran las mismas consecuencias filosóficas que la de Roux. En última instancia, ambos vieron los sistemas vivos (a los organismos individuales en su ontogenia o las especies bien adaptadas en su filogenia) como resultado de fuerzas físicas inanimadas, que actuaban continuamente a lo largo de la historia. En este ambiente fue lanzado Loeb y a partir de él forjó una filosofía no sólo de la biología sino de toda la sociedad.

Loeb, en quien había influido mucho la lectura de Schopenhauer durante su juventud, se interesó profundamente en el tema de la libre voluntad y llevó a cabo estudios de filosofía en la Universidad de Berlín. Al igual que Schopenhauer, llegó pronto a la conclusión de que el mundo era determinista y que el libre albedrío no era sino una ilusión filosófica. A diferencia de Schopenhauer, sin embargo, no se sintió pesimista por las implicaciones del determinismo para el futuro del hombre. Si el determinismo quería decir que las acciones humanas se basaban en causas discernibles, a diferencia de la no causalidad implícita en la voluntad libre, entonces habría de ser posible reordenar la sociedad

de maneras más racionales y predecibles. La sociedad nueva por él vislumbrada habría de establecerse conforme a las leyes de la fisiología y de la conducta humanas que sólo una filosofía determinista podía descubrir.

Loeb no tardó en hallar que la filosofía académica tradicional no ofrecía para el problema de la libre voluntad la clase de soluciones que había esperado que proporcionase. Profundamente hastiado de las confusiones verbales y los embrollos en que parecían medrar los argumentos filosóficos, Loeb decidió que la mayor esperanza de comprender la naturaleza del hombre se cifraba en la neurofisiología, no en la filosofía. Así pues, en 1880 ingresó a la Universidad de Estrasburgo para estudiar la localización de las funciones cerebrales en el laboratorio de Friedrich Leopold Goltz (1834-1902), discípulo de Helmholtz y firme partidario del punto de vista reduccionista-mecanicista. Después de un amplio trabajo con Goltz, Loeb comenzó a ver que las técnicas neurofisiológicas eran también bastante primitivas para que pudiesen servir al descubrimiento de las causas sutiles y complejas de la conducta animal, y sobre todo de la humana. Por consiguiente, en 1886 se trasladó de nuevo, ahora a la Universidad de Wurzburgo, como ayudante de un gran fisiólogo, Adolph Fick (1829-1901), antiguo discípulo de Carl Ludwig (1816-1895), uno de los materialistas médicos de Berlín. Esta asociación fue por demás afortunada, no sólo a causa de lo que Fick pudo enseñarle personalmente a Loeb sino porque le presentó a su joven ayudante Julius Sachs (1832-1897), especialista en fisiología vegetal y buen amigo. Sachs, quien fue maestro también de De Vries, era un gran defensor del experimentalismo y, como Fick, un firme mecanicista. Loeb se encontró, pues, en el seno de una tradición mecanicista que descendía directamente de la primera escuela reduccionista de Helmholtz y los materialistas médicos. En la fecha en que Loeb fue a Würzburg, Sachs estaba interesado en el estudio de los tropismos de las plantas, en la respuesta de los vegetales a diversos estímulos externos, como los de la luz, la temperatura o la gravedad. La esencia de los tropismos, según

Sachs, era que se producían como respuestas automáticas casi inevitables del organismo a un conjunto conocido de condiciones. En las plantas, Sachs había podido mostrar que las respuestas trópicas a menudo tenían claras causas químicas o mecánicas.

Profundamente influido por el trabajo de Sachs, Loeb deseó elevar el concepto *tropismo,* junto con la filosofía mecanicista de Fick y de Sachs, a la categoría de un nuevo estilo de vida en ciencia: el determinismo en los procesos fisiológicos en general y en la conducta animal en particular, así como el estudio de los procesos mediante los instrumentos de la física y la química. Loeb emigró a los Estados Unidos en 1891 y se convirtió en uno de los voceros más expresivos de un nuevo mecanicismo y su contraparte metodológica, el experimentalismo. Llevó a su concepción de todos los aspectos de la vida humana la filosofía mecanicista que había adoptado para los problemas biológicos. En su calidad de amigo íntimo y colaborador de numerosos antimorfologistas jóvenes durante la primera década del siglo XX, ejerció una influencia enorme al abogar por un nuevo enfoque de los viejos problemas biológicos.

El enfoque mecanicista que el propio Loeb había tomado de Sachs se vio realzado y cobró una dirección específica gracias a los avances que realizó la química hacia fines del siglo XIX. Importancia particular tuvieron los adelantos realizados en la teoría de la cinética química y la disociación electrolítica (la formación de iones en solución) durante las décadas de 1880 y 1890. En Würzburg, junto con Loeb, se hallaba el gran químico sueco Svante Arrhenius (1859-1927), quien demostró en 1887 que los compuestos colocados en solución se disocian en átomos cargados positiva o negativamente (llamados *iones*) en grado que depende de la naturaleza del compuesto y del solvente. Arrhenius, a su vez, mantenía relaciones estrechas con un fisicoquímico, Jacobus Van't Hoff (1852-1911), el primero que recibió el Premio Nobel de Química (1901). En las décadas de 1870 y 1880, Van't Hoff hizo una serie de destacadas aportaciones a la teoría químí-

ca: estableció la dinámica de las reacciones de equilibrio, desarrolló explícitamente la analogía entre la cinética de las reacciones químicas y las leyes de los gases, propuso una teoría física para explicar las presiones osmóticas de las soluciones y forjó el modelo tetraédrico del átomo de carbono (la idea de que el átomo de carbono se liga con otros cuatro átomos de manera que se produce una molécula que tiene la forma de un tetraedro regular). Tanto Arrhenius como Van't Hoff fundaron sus conceptos químicos en la teoría atómico-molecular y de tal modo dieron realidad física a las partículas discretas con las que trabajaban (átomos, moléculas e iones). Loeb se convirtió en amigo íntimo de Arrhenius mientras estuvo en Wurzburgo, mantuvo correspondencia regular con él cuando emigró a los Estados Unidos y desempeñó el papel de anfitrión cuando Arrhenius visitó los Estados Unidos en varias ocasiones. Por medio de esta relación Loeb no sólo tuvo un conocimiento experto de las nuevas teorías cinéticas y químicas sino que se entusiasmó con la idea de aplicar estos conceptos eminentemente cuantificables y precisos a los problemas de la biología. Escribió acerca de la teoría atómica, según se la entendía en la década de 1890: "el desarrollo de la teoría atómica situó a la ciencia durante largo tiempo, y quizá para siempre, sobre bases mecanicistas. Constituye lo que quizá sea la más grande época de la historia del conocimiento".

En 1912, Loeb publicó una colección de ensayos titulada *The Mechanistik Conception of Life*. Los ensayos abarcaron dos clases de trabajos fisicoquímicos: *1)* estudios de células vivas, en especial de problemas como los de la partenogénesis, la fertilización y la regulación osmótica, y *2)* estudios de las causas de la conducta animal, principalmente de la naturaleza de los tropismos animales. Para Loeb el *enfoque mecanicista* significaba el intento de "analizar la vida desde un punto de vista puramente fisicoquímico". Esto significaba no sólo la *reducción* de fenómenos complejos a la interacción de partículas últimas sino que implicaba también que los métodos de la física y de la química eran los únicos medios adecuados para el progreso del conocimiento acerca de la vida.

Entre estos métodos figuraba la experimentación, con hincapié en las condiciones, los controles y las cuantificaciones rigurosas, además del criterio de repetibilidad.

En 1899 Loeb descubrió que podía conseguir que un huevo de erizo de mar sin fecundar se desarrollase con sólo picarlo con una aguja o cambiando la composición del agua de mar en la que lo cultivaban. En muchos casos, Loeb pudo llevar a los embriones inducidos artificialmente hasta la etapa de larva o aún más allá. Llevó a cabo experimentos semejantes con ranas y condujo algunos individuos desde el huevo no fecundado hasta la madurez sexual. Estudios de los procesos reales de fecundación mostraron que los espermatozoides portaban una sustancia molecular, a la que Loeb llamó *lisina,* determinante de la activación del huevo. De modo que Loeb afirmó que podía recrear el proceso de fertilización en el laboratorio sin necesidad del espermatozoide vivo, proporcionando simplemente un agente físico o químico que copiase el efecto molecular de la lisina.

Los experimentos sobre partenogénesis artificial despertaron un vivísimo interés tanto en los científicos como en los legos. Para muchos biólogos, el trabajo de Loeb constituyó un enfoque totalmente nuevo de la comprensión de las bases moleculares de la vida. Si agentes químicos conocidos podían recrear procesos biológicos, entonces estos procesos tenían que ser de origen puramente molecular. Para los legos, la exitosa producción de organismos partenogénicos era, a la vez, admirable y aterradora, y anunciaba una época en la que la vida se crearía en un tubo de ensayo. En una vena menos filosófica, ingeniosos del momento observaron que, desde el descubrimiento de Loeb, de que el agua salada estimulaba la partenogénesis, las doncellas habían comenzado a temer los baños de mar; un observador menos sutil señaló que los fines de semana en las playas parecían ser, en efecto, notablemente fecundos.

Los trabajos de Loeb sobre partenogénesis artificial generaron considerable interés, pero fueron sus estudios sobre los tropis-

mos animales los que mejor caracterizaron su punto de vista mecanicista. Loeb había observado que las larvas de algunas especies de mariposas salen del suelo en la primavera cerca de la base de algunos arbustos, donde los huevos habían sido puestos en el otoño precedente. Tan pronto como salen del nido, las larvas trepan inmediatamente por los tallos del arbusto y en seguida se alimentan de los brotes de hojas tiernas cerca de la punta. En el laboratorio, Loeb encontró que los insectos eran positivamente fototrópicos; es decir, si se colocaba un insecto sobre una mesa en la oscuridad, y junto a él una fuente luminosa, la larva se orientaba siempre hacia la luz. Si la fuente luminosa se pasaba repentinamente al otro lado, el insecto se reorientaba hacia ella. Loeb explicó este fenómeno en términos de moléculas fotomecánicas de los ojos del insecto. La luz de un lado estimulaba a las sustancias fotoquímicas del ojo de ese lado, pero no en el ojo del otro lado. De esta manera se creaba un desequilibrio químico que, cuando se traducía en respuesta nerviosa, hacía que el organismo se reorientase de manera que cantidades iguales de luz cayesen sobre ambos ojos. Por considerarlo como una curiosísima analogía, Loeb se deleitó con el perro de ojos de selenio construido hacia aquellas fechas por un brillante ingeniero de diseño, J. H. Hammond. Como las larvas, el perro de selenio se orientaba hacia la luz mediante corrientes eléctricas diferenciales creadas cuando caía más luz sobre uno de los dos discos de selenio (los ojos) colocados en la "frente" del perro. Se establecía una corriente fotoquímica que activaba un conjunto de ruedas del lado iluminado del "perro" y volvía la máquina hacia la luz. De una manera verdaderamente mecanicista, Loeb consideró que el diseño de una máquina que mostraba un comportamiento idéntico al de sus gusanos confirmaba de manera directa el enfoque fisicoquímico de su problema de la conducta.

Loeb pasó a relacionar sus experimentos sobre tropismo con la conducta adaptativa que mostraban las larvas de insectos en la naturaleza. Cuando llevó ramas del arbusto del que se alimentaban normalmente los insectos al laboratorio, pero con una luz en

la base y ya no en la punta, los insectos no treparon por la rama hacia los brotes de hojas, como de costumbre. Se orientaron hacia abajo y, como los brotes de hojas se encontraban únicamente en la punta, se murieron de hambre. Según Loeb, estos insectos carecían de libre voluntad y no podían tomar decisiones; lo único que podían hacer era responder mecánicamente a un conjunto de estímulos. No eran capaces de revalorar una situación y de adaptarse a las condiciones modificadas (que desde el punto de vista de la supervivencia eran ilógicas) impuestas en el laboratorio. La respuesta era fisicoquímica en su origen, pero quedaba completamente fuera de todo control voluntario del organismo. Las larvas eran, para decirlo con palabras de Loeb, "máquinas fotomecánicas esclavizadas a la luz".

A partir de su concepto de los tropismos y de su concepción de los organismos como máquinas químicas, Loeb formuló hacia 1890 una visión completamente determinista de la sociedad, la moralidad y la ética. Había retornado al problema que en un principio lo había conducido a la biología fisicoquímica: la naturaleza de los instintos y la libertad de la voluntad. Para Loeb, la fuente de la ética era el instinto, el fundamento heredable de la conducta.

Por más sutil que pudiese parecer una pauta de conducta, Loeb supuso que se la podría reducir a una serie de respuestas instintivas sobre las cuales el organismo no ejercía control directo.

> Comemos, bebemos y nos reproducimos no porque la humanidad haya llegado al acuerdo de que sea conveniente hacerlo, sino porque, a manera de máquinas, nos vemos empujados a hacerlo. Somos activos porque nos vemos forzados a serlo por los procesos de nuestro sistema nervioso central [...] La madre quiere y cuida al niño no porque a los metafísicos se les haya ocurrido la idea de que esto era recomendable sino porque el instinto que lleva a cuidar al niño es algo tan claramente heredado como las características morfológicas del cuerpo femenino. Solicitamos la compañía de otros seres humanos y disfrutamos de la misma porque condiciones hereditarias nos llevan a hacerlo. Luchamos por la justicia y la verdad porque estamos instintivamente dotados para desear la felicidad de nuestro prójimo [...] No sólo es compatible con la ética la concepción mecanicista de la vida: parece ser la única concepción de la vida que puede conducirnos a una comprensión de la fuente de la ética.

Según la concepción de Loeb, los usos y costumbres deberían desarrollarse a partir de una comprensión de los fundamentos instintivos y deterministas de la acción humana, y no con funda-

mento en la tradición, la superstición y vagas referencias a abstracciones como la de la "dignidad humana". Los seres humanos no heredaban una voluntad libre o tendencias específicas hacia cualidades abstractas, como las de la bondad o el altruismo. Antes bien, a modo de insectos fototrópicos, heredaban respuestas específicas a estímulos específicos, basadas en un conjunto determinado de interacciones moleculares. Para Loeb, la conducta programada era adaptativa; es decir, conducía a aumentar las posibilidades de supervivencia de la especie al contribuir al bien común. Pero, a menos de que se conociesen las condiciones provocadoras de cada respuesta programada, los seres humanos, como los insectos que se morían de hambre porque no podían apartarse de la luz, verían adulteradas sus propias pautas de conducta por las circunstancias artificiales que la costumbre social, la tradición y la ignorancia perpetuaban como instituciones sociales.

Dados los alcances de sus teorizaciones y el carácter extremoso de muchas de sus opiniones, es fácil comprender por qué Loeb encontró tantos críticos como partidarios. La mayoría de los biólogos estaba de acuerdo con que su trabajo era preciso y riguroso, y con que las observaciones a particulares que había realizado en toda una variedad de campos se ajustaban a la verdad de hecho. En lo que las opiniones se dividían era en los límites que se le debían fijar a su enfoque mecanicista en los campos de la biología en particular y de la sociedad en general. Sin embargo, tanto los críticos como los partidarios, por igual, sabían que las opiniones de Loeb eran de peso y tenían que ser tratadas con honestidad intelectual por derecho propio.

Estaba primero la cuestión de la generalidad de las observaciones de Loeb a lo largo del campo de la biología. La respuesta fototrópica específica, que Loeb había observado en unas cuantas especies, ¿podía convertirse en una teoría general de *todos* los tropismos, en *todas* las especies, o más aún, en una teoría explicativa de toda la conducta animal? Los protozoólogos S. O. Mast (1871-1947) y H. S. Jennings (1868-1947), por ejemplo, afirmaban que la teoría de los tropismos de Loeb poco aportaba para la comprensión de la conducta de los organismos unicelulares. Sus propios estudios sugerían que el ensayo y error era un factor tan importante o más, en la determinación de la conducta del organismo, que el rígido mecanismo de estímulo-respuesta que Loeb había postulado. Jennings y Mast argumentaron que no se tenían pruebas de que un solo mecanismo fisicoquímico interviniese en las pautas de conducta de todas las especies; tal teoría era, según ellos, una especulación grandiosa no apoyada en los hechos.

Otra de las críticas giró en torno de la cuestión de si la interpretación mecanicista de fenómenos como los del fototropismo o la fertilización, aun cuando fuese fundamentalmente correcta,

debía extenderse implícitamente a la solución de problemas en algunos o todos los campos de la biología. Tras esta crítica se escondía la desconfianza respecto de las interpretaciones simplistas, de los esquemas "monistas". Para quienes se inclinaban a la crítica de sus opiniones, la propensión mecanicista de Loeb no era mucho mejor que las grandiosas especulaciones de un Weismann o un Haeckel. Según este modo de ver las cosas, todos eran culpables de generalizar unos cuantos hechos hasta convertirlos en todo un sistema, y de escoger los datos de manera que encajasen en un esquema preconcebido. Un fisiólogo alemán se mostró vehemente en sus críticas de las teorías del tropismo de Loeb, cuando escribió en 1916 que éste pertenecía "a esa clase de investigadores para quienes los insignificantes hechos aislados carecen de importancia [...] La resplandeciente *teoría* es todo para él, los hechos no son sino sus sirvientes. Si el hecho no casa bien, entonces se le encaja a la fuerza en la teoría".

Una tercera crítica de la teoría de Loeb tocaba la cuestión esencial de si un enfoque exclusivamente mecanicista de la biología no constituía, a la larga, un obstáculo para el descubrimiento de nuevos métodos de investigación y de nuevas maneras de concebir los procesos orgánicos. ¿Podría ser que la solución final a todos los problemas biológicos, se preguntaron algunos, consistiese en reducirlos a un nivel fisicoquímico? ¿No habría nada más que esto? Un anatomista y estudioso de la forma biológica, Edmund Stuart Russell (1887-1954), formuló la cuestión de manera justa y sucinta: el enfoque mecanicista no reconocía "la posibilidad de que los animales sean algo más que máquinas o de que sus acciones o sus percepciones puedan explicarse en algo más que en términos fisiológicos, es decir, fisicoquímicos". Para muchos, y en particular para un creciente grupo de fisiólogos, una interpretación mecanicista estricta, en vez de ampliar, limitaba la gama de las preguntas que podían formularse acerca de los problemas biológicos. Por consiguiente, no parecía haber razón para adoptar exclusivamente el modelo mecanicista.

Para quienes se habían formado en la tradición de la *Entwicklungsmechanik,* sin embargo, la biología mecanicista de Loeb era el epítome de todo lo que habían querido realizar en sus respectivos campos de la embriología, la citología y la herencia. El enfoque de Loeb era la respuesta lógica y final a los Weismanns y a los Haeckels, cuyas concepciones especulativas y metafísicas habían dominado durante mucho tiempo la teoría biológica. En la introducción a una serie de monografías para la J. B. Lippincott Company, Loeb, junto con sus coeditores, Morgan y el fisiólogo W. J. V. Osterhout (1871-1939) explicaron, para que todos lo comprendieran, los nuevos fines mecanicistas y experimentales de la biología.

> La biología, que no hace tanto era puramente descriptiva y especulativa, ha comenzado a adoptar los métodos de las ciencias exactas, al reconocer que para la realización de progresos permanentes no sólo se necesitan experimentos sino experimentos cuantitativos. El objetivo de esta serie de monografías es poner en relieve y fomentar en la medida de lo posible este desarrollo de la biología.

Según Loeb, Morgan y Osterhout, los métodos de las ciencias exactas que estaban más directamente al alcance de los biólogos modernos eran, en general, los del fisiólogo. Por consiguiente, la biología experimental y la fisiología general "eran una y la misma ciencia, tanto por sus métodos como por sus contenidos, ya que ambas se proponen explicar la vida en función de la constitución fisicoquímica de la materia viviente".

El mecanicismo de Loeb ejerció su propia influencia fuerte dentro del campo de la fisiología propiamente dicha. No se limitó sólo al trabajo con células y sistemas bioquímicos. Pero cuando el enfoque mecanicista se aplicó a procesos de niveles superiores, como el del funcionamiento del sistema nervioso, sus limitaciones se les hicieron más patentes a muchos y diversos investigadores. La utilización de la filosofía mecanicista, y el gradual descontento con ésta, en su relación con los complejos procesos fisiológicos puede apreciarse en el desarrollo de las ideas acerca del funcionamiento del sistema nervioso.

Los arcos reflejos: Ivan Pavlov

El estudio de la trasmisión nerviosa y de la organización del sistema nervioso se convirtió en una de las esferas más importantes de la investigación neurofisiológica en la segunda mitad del siglo XIX. Los trabajos acerca del sistema nervioso nacieron de dos tradiciones distintas pero igualmente influyentes (cada una a su manera). Una de ellas fue la escuela de los materialistas médicos, de que ya hablamos en el capítulo I, la escuela de Helmholtz, en Berlín. Su enfoque reduccionista se había concentrado en el estudio de la trasmisión nerviosa y de las propiedades de los nervios por separado. De su obra provino la noción de que los nervios trasmiten con velocidades específicas, y de que la velocidad depende del tipo de nervio que se esté estudiando. También de la escuela de Helmholtz provino el concepto de umbral y de la pauta de respuesta de "todo o nada" en los nervios. Según este último concepto, una célula nerviosa responderá completamente o no responderá en lo más mínimo a un determinado estímulo. Un estímulo débil no produce respuesta, un estímulo más fuerte produce una respuesta plena. El umbral representa el nivel de estímulo apenas suficiente para estimular al nervio; es el punto de flexión en el que un ligero incremento en la fuerza del estímulo provoca la descarga nerviosa. Mediante el uso de la estimulación eléctrica, cambiando la temperatura, la concentración iónica del fluido que rodea el nervio y por medio de otras y diversas manipulaciones físicas y químicas, los reduccionistas de Berlín aprendieron muchas cosas acerca del funcionamiento de la célula nerviosa individualmente considerada y, más en general, acerca de los haces de células que constituyen un nervio.

Otra tradición no menos importante era la representada por las escuelas francesa e inglesa, encabezadas principalmente por Charles Bell (1774-1842), Pierre Flourens (1794-1867), Claude Bernard, François Magendie y Michael Foster (1836-1907). Los

tres primeros hicieron importantes aportaciones a la comprensión de la organización del sistema nervioso; el último de los mencionados fue un gran maestro que estableció el principio de la enseñanza de laboratorio en general y de la neurofisiología en particular en Inglaterra en la década de 1870. Bell y Magendie fueron los primeros en trazar la distinción entre nervios aferentes (que conducen hacia la médula espinal) y los eferentes (que salen de la médula espinal), y particularmente la diferencia entre las raíces ventrales y dorsales que llevan a la médula espinal (véase la figura IV.1.). Se reconoció una función importante para estas "raíces" en el sistema reflejo (por ejemplo, en el tirón de la rodilla) que hacia 1880 se consideró como función exclusiva de la médula espinal. Flourens había estudiado el control motor en cierto número de especies, en las que fueron destruidas selectivamente partes del sistema nervioso, sin exceptuar el cerebro. Mediante estos métodos Flourens había mostrado que la médula espinal es un control central por demás intrincado, donde se selecciona la información que la recorre de arriba a abajo. En particular, demostró que la coordinación muscular en los animales se halla localizada en el cerebelo. Bernard estudió los efectos de diversas sustancias sobre el funcionamiento fisiológico de los nervios y a él se le atribuye, entre otras cosas, el haber mostrado que el curare afecta únicamente a los nervios motores y no a los sensoriales.

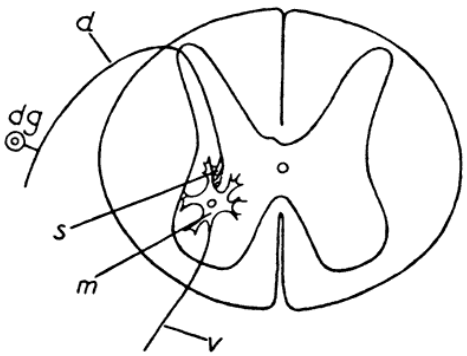


FIGURA IV.1. *Arco reflejo típico dentro de un nivel de la médula espinal de un vertebrado. Los estímulos sensoriales aferentes entran en la médula espinal a través de la cuerda nerviosa dorsal* (d) *y hacen conexión con una vía motora, o eferente, en la*

cuerda nerviosa ventral (v). *La conexión se establece mediante una sinapsis* (s) *donde el mensaje puede trasmitirse también por la médula espinal hasta el cerebro. Este principio del reflejo es el que rige una respuesta sencilla, como la de rascarse en el perro.*

Las escuelas inglesa y francesa pusieron mucha mayor atención en la organización estructural y funcional del sistema nervioso en su conjunto (a diferencia de los reduccionistas de Berlín que se ocuparon más del funcionamiento de nervios aislados). Las escuelas inglesa y francesa se interesaron en el estudio de los procesos por los cuales los diversos componentes del sistema nervioso (los nervios sensoriales y motores, los sistemas nerviosos central y periférico, la médula espinal y el cerebro) se relacionaban entre sí y se integraban. Sus procedimientos experimentales fueron muy distintos de los usados por los alemanes. Estos últimos estudiaron frecuentemente los nervios fuera de los organismos vivos, bañados en soluciones salinas especiales, pero separados de otros órganos vivos. Los ingleses y franceses tendieron mucho más a experimentar con animales enteros, mediante la disección cuidadosa o mediante la operación quirúrgica y la estimación subsiguiente de las respuestas sensorias y motoras. Aun cuando ambas escuelas ejercieron su influencia en la historia posterior de la neurofisiología, las escuelas francesa e inglesa ejercieron la mayor influencia directa sobre los fisiólogos hacia fines de siglo: Sherrington, Cannon y Henderson.

Aun cuando fue mucho lo que se aprendió acerca de los nervios y del sistema nervioso en el periodo previo a 1870 o 1880, aún existía mucha confusión acerca de cómo funcionaban los sistemas nerviosos en su conjunto. Por ejemplo, no se veía con claridad de qué manera cada célula nerviosa se conectaba con las demás hasta formar la red nerviosa. No menos desconcertante era la manera como el sistema nervioso selecciona la información y la canaliza por la vía correcta. Poco se sabía también, no obstante lo interesante del tema, acerca de cómo el cerebro y la médula espinal coordinan la actividad muscular, de modo que los sistemas musculares antagónicos (los que mueven una parte del cuerpo, como los brazos, en direcciones opuestas) no actúen unos contra otros. Por supuesto, por encima de todos los enig-

mas descollaba la pregunta de Loeb, sin respuesta aun para los neurofisiólogos, acerca de cómo determina el cerebro la conducta humana total.

Un enfoque que comenzó a abordar el problema de los procesos a nivel-del-organismo, aun cuando utilizase todavía el mecanicismo fisicoquímico propugnado por Loeb, queda ejemplificado en el estudio de los arcos reflejos y su organización. La distinción entre los puntos de vista mecanicista y materialista holístico se aprecia claramente cuando se compara, en este campo, la obra de dos de los precursores en el estudio de los reflejos: el ruso Ivan Pavlov (1849-1936) y el inglés Charles Scott Sherrington (1857-1952).

El papel desempeñado por el cerebro y la médula espinal en el control de la producción de actividad refleja innata, así como el trabajo más complejo de establecer la conducta basada en los reflejos aprendidos, fue una cuestión de considerable interés durante mediados y fines del siglo XIX. El trabajo de Ivan M. Sechenov (1829-1905), en particular, condujo a la formación de una escuela activa y muy influyente de neurofisiología rusa, que alcanzó su punto culminante en la obra de su discípulo Ivan Pavlov.

Sechenov fue producto de la escuela reduccionista alemana, pues realizó estudios entre 1856 y 1863, en Berlín, con los materialistas médicos, sin exceptuar a Bois-Reymond, Ludwig y Helmholtz. Después de dejar Berlín continuó sus estudios en París, con Claudio Bernard. En la década de 1860 hizo aportaciones fundamentales al conocimiento de la inhibición cerebral de los reflejos espinales, trabajo al que Sherrington, muchos años más tarde, elogió intensamente. Bajo la influencia de la filosofía reduccionista y del trabajo de Bernard sobre las vías de entrada sensorial, Sechenov desarrolló la idea de que toda la conducta era resultado de un equilibrio entre la entrada de estímulos y la salida de respuestas. En una acción refleja pura, la entrada y la salida estaban directa e ininterrumpidamente relacionadas como

causa y efecto. En la acción consciente, sin embargo, la salida era mediada y alterada (intensificada o reducida) por los centros cerebrales superiores. Así pues, estos centros intervenían y modificaban la conducta al interrumpir la actividad del arco reflejo puro y al afectar la señal de salida (motora) de manera clara y estructurada. El esquema de Sechenov estaba en exceso simplificado; representaba la clase de modelo contra el cual reaccionó tan violentamente Sherrington a causa de su naturaleza deformada y especulativa. Sin embargo, fue a través de Sechenov como llegaron a la fisiología rusa muchas de las ideas reduccionistas, sobre todo en el campo de la neurofisiología. Particularmente importante, a este respecto, fue la influencia de Sechenov en Pavlov.

Nacido en Ryazan, e hijo de un sacerdote, Pavlov estudió ciencias y luego medicina con Sechenov en la Universidad Imperial de San Petersburgo.* Obtuvo su título de médico en 1883, trabajó durante los dos años siguientes con el envejecido Carl Ludwig y después con Rudolph Heidenhain (1834-1897), quien fue de los primeros en estudiar la secreción salival y la conexión nerviosa. Pavlov fue nombrado titular de la cátedra de farmacología en la Academia de Medicina en 1890 y luego alcanzó el cargo de profesor de medicina en 1895, el cual conservó hasta su muerte.

En su calidad de discípulo de Sechenov, Pavlov se hizo de una filosofía altamente experimental y mecanicista. De joven, leyó con entusiasmo las obras sobre biología que gozaban de enorme popularidad, de Herbert Spencer y George Henry Lewes. Aun cuando ninguno de estos dos autores eran biólogos de profesión, ambos se convirtieron en vocingleros defensores de una filosofía materialista y reduccionista y partidarios de fundar la biología en la fisiología antes que en la morfología. Los *Principles of Biology* de Spencer (1864) y *The Physical Basis of Mind* (1877) de Lewes contienen fuertes argumentos en pro de un enfoque fisiológico y molecular de todos los fenómenos orgánicos. Más importante fue, sin embargo, que tanto Lewes como Spencer hayan extendi-

do sus interpretaciones altamente mecanicistas al estudio de la conducta humana y al funcionamiento de la mente. Aun cuando Pavlov no se dedicase al estudio de la conducta sino muy avanzada su carrera (después de 1900), su interés por la biología en general, y la fisiología en particular, dató de su temprana lectura de estas obras, particularmente en *The Physical Basis of Mind* de Lewes.

Durante la primera parte de su carrera, Pavlov se absorbió en el estudio de los problemas de la dinámica de la circulación de la sangre y del mecanismo en virtud del cual se inicia la actividad secretora en las glándulas digestivas. En particular, estudió las glándulas salivales y trató de descubrir las vías nerviosas exactas que inervaban las glándulas. Operacionalista brillante y trabajador infatigable, obtuvo el Premio Nobel de Fisiología por sus trabajos sobre las secreciones salivales. Sin embargo, hasta 1902 Pavlov no apartó sus investigaciones de la neurofisiología en sentido estricto para dirigirlas al estudio de los reflejos y del reflejo condicionado (aprendido). Pavlov utilizó para su trabajo no sólo sus destrezas experimentales y sus inclinaciones mecanicistas sino también la fisiología de los fenómenos reflejos y de la integración nerviosa que acababa de florecer en la obra de Sherrington.

Pavlov se dedicó al estudio de los reflejos condicionados por accidente. Se percató de que algunas rutinas previas a la alimentación de los perros del laboratorio estimulaban en los animales la secreción de saliva desde antes de que se les presentase la comida. De esta manera, acontecimientos repetidos regularmente, como la aparición del ayudante, los sonidos ligados a la colocación de alimento en las bandejas de comida, o la visión del alimento servían todos de disparadores de la secreción de saliva. Pavlov sabía por sus propios estudios fisiológicos que cuando se coloca directamente alimento en la boca de un animal casi de inmediato comienza a secretarse saliva. Había atribuido esto a un arco reflejo cuya entrada sensorial estaba estimulada por la pre-

sencia física del alimento. La cuestión de cómo otros estímulos, conectados accidentalmente sólo con la presencia del alimento, podían hacer las veces de sustituto de éste se convirtió en el foco de los estudios sobre el reflejo condicionado de Pavlov.

En una serie de experimentos, Pavlov le presentó a un perro un trozo de comida simultáneamente con un estímulo no relacionado, como una campanilla, por ejemplo. Al cabo de varias repeticiones de este procedimiento, el animal comenzaba a salivar al oír la campanilla, aun cuando no se le mostrase alimento. Las vías nerviosas que intervienen en toda respuesta refleja innata (no aprendida) podían entenderse en términos de las conexiones naturalmente establecidas (determinadas genéticamente) entre las neuronas a cada nivel de la médula espinal durante el desarrollo embrionario. Pero lo importante para la comprensión del condicionamiento era descubrir cómo se establecían nuevas vías mediante la repetición de los acontecimientos y cómo, finalmente, pasaban a funcionar como reflejos innatos.

Fundamental en la manera de concebir el reflejo condicionado de Pavlov fue el concepto *conexiones neuronales transitorias* realizadas en la corteza por la repetición de los estímulos externos. Estímulos auditivos producidos por el sonido de una campanilla, repetidamente asociados con estímulos visuales simultáneos producidos por la visión del alimento, causaban la formación de una nueva vía nerviosa desde las terminales nerviosas en el tímpano hasta las vías de salida conducentes a las glándulas salivales. Esta conexión nueva, un arco reflejo "aprendido", se efectuaba en la corteza cerebral. Pavlov utilizó muchos de los métodos clásicos de investigación de las respuestas reflejas en sus experimentos de condicionamiento. Varió la duración y la clase de los estímulos asociados (es decir, el estímulo sustituto, la campanilla), el espacio de tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la presentación de la recompensa y estudió el efecto de la ablación cerebral sobre la capacidad de un organismo para familiarizarse con nuevas respuestas reflejas.

Pavlov extendió sus estudios de los reflejos al tratamiento de las cuestiones más complejas, del aprendizaje. Concibió el proceso de aprendizaje, en lo esencial, como la construcción de numerosos arcos reflejos condicionados. La memorización, por ejemplo, comprendía la entrada repetida de varios estímulos hasta que, mediante determinados símbolos asociados, una respuesta particular podía rememorarse a voluntad. Como las respuestas aprendidas se hacían siempre por mediación del cerebro, la teoría del aprendizaje de Pavlov concentró su atención en el cerebro y el papel que desempeña en el control de la conducta consciente. La fecundidad de la idea de Pavlov y su infatigable energía en la exposición de sus concepciones atrajeron hacia Leningrado a una entusiasta escuela de trabajadores que, hacia la década de 1920, abrió varios campos de estudio de la fisiología de la conducta.

A medida que fue avanzando en edad, la idea que Pavlov se formaba del reflejo condicionado se volvió cada vez más difusa y nebulosa. El concepto *conexiones neuronales transitorias* formadas en la corteza fue mucho más fácil de postular que de demostrar experimentalmente. Además, numerosos interesados en el estudio de la conducta se percataron de que unas respuestas condicionadas parecían ser más estables que otras, lo cual sugería que no todas las supuestas conexiones neuronales efectuadas durante la conducta aprendida eran de la misma clase. Tampoco estaba claro el porqué unas respuestas se adquirían con sólo unas cuantas repeticiones del estímulo, en tanto que otras necesitaban múltiples repeticiones. El modelo de Pavlov para la explicación de la conducta compleja sobre la base de los reflejos condicionados comenzó a ser considerado por numerosos estudiosos como un cuadro demasiado simplificado. No obstante, su obra abrió un campo de investigación en extremo importante acerca de la relación entre conducta y neurofisiología. Encontrar una herramienta intelectual para la investigación de esta relación había sido la meta secular de muchos fisiólogos del cerebro. En manos de Pavlov, al menos uno de los componentes del proceso de aprendizaje podía elucidarse en términos neurofisiológicos.

Lo que Pavlov había demostrado era que la respuesta aprendida podía tratarse en los mismos términos que los reflejos innatos, cuya estructura anatómica (hasta el nivel celular) y cuyas funciones fisiológicas se iban entendiendo cada vez mejor. La significación de su enfoque fue que proporcionó un entramado conceptual mediante el cual analizar un proceso que hasta entonces había sido un completo misterio. Aun cuando la idea del reflejo condicionado era rudimentaria, condujo a muchos investigadores a ver el aprendizaje bajo una luz menos mística. Metió el concepto de aprendizaje en el reino de los estudios fisiológicos y anatómicos. La obra de Pavlov dio lugar a nuevos conceptos psicológicos, que culminaron en el conductismo de entrada-salida o de estímulo-respuesta de B. F. Skinner.

Los métodos de Pavlov reflejaron los puntos de vista reduccionista y mecanicista de que se había apropiado durante sus años estudiantiles. Se convirtió en campeón del enfoque experimental objetivo de los problemas neurofisiológicos y conductuales y criticó enérgicamente las ideas especulativas. No había dualismo mente-cuerpo en el pensamiento de Pavlov, puesto que concebía los complejos procesos mentales en términos de simples conexiones físicas de vías neuronales. Por esta razón, rechazó la psicología como ciencia, al afirmar que se basaba en gran medida en ideas abstractas, especulativas e inestables.

No obstante su patente mecanicismo, y aun su reduccionismo, Pavlov, al igual que Loeb, se interesó también en el funcionamiento total del organismo. La máxima preocupación de Pavlov consistió en averiguar la manera como la respuesta conductual del organismo podía relacionarse con estímulos específicos. Aun cuando trató de descomponer un patrón conductual complejo en sus partes constitutivas reflejas, lo que le interesó, en última instancia, fue la conducta del animal en términos de respuesta total. Pavlov concibió la conducta total de un organismo como la integración de numerosos reflejos condicionados y arcos

reflejos innatos. No se conocía el método de la integración y Pavlov carecía de método para investigarla.

Así pues, la escuela de Pavlov tuvo desde un principio una suerte de limitación intrínseca. Las predisposiciones mecanicistas que Pavlov llevó a sus estudios por causa de su formación en la escuela alemana de fisiología significaban que cualesquiera fenómenos integrativos que no pudiesen comprenderse mediante métodos analíticos más sencillos habrían de ser desdeñados o mal interpretados. El problema de la coordinación de la conducta animal era algo más complejo que una serie de sencillas vías reflejas. Sherrington y otros, prevenidos desde un principio contra los enfoques puramente mecanicistas, procuraron no caer en las trampas de la simplificación excesiva. La obra de Sherrington, que ahora consideraremos, constituye una de las formas de esta nueva dirección de la fisiología del siglo xx.

La obra de Sherrington se propuso la comprensión de cómo los impulsos nerviosos se trasmiten selectivamente de una neurona a otra en el sistema nervioso central. Su trabajo se cimentó sobre la teoría de la neurona, desarrollada con asombroso pormenor por el histólogo español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) en la década de 1880. Cajal había mostrado, mediante la cuidadosa observación microscópica, que los sistemas nerviosos de todos los animales —tanto el central (médula espinal y cerebro) como el periférico (nervios que conducen desde la médula espinal hasta todas las partes del cuerpo)— están formados por neuronas, distintas unas de otras y separadas por una interrupción (a la que más tarde se la llamó *sinapsis*). La teoría neuronal sustituyó a la hipótesis reticular, que en otro tiempo gozó de gran prestigio, la cual afirmaba que el sistema nervioso estaba formado por una red continua (conectada físicamente) de elementos delgados, que no tenían una forma estrictamente celular. La importancia de la teoría neuronal de Cajal consistió en que proporcionó una sólida comprensión anatómica de la construcción del sistema nervioso. Sobre este conocimiento se podía llegar a una comprensión de cómo se trasmitían los mensajes a lo largo del sistema; es obvio que el control del "tráfico" de impulsos tendría que ser diferente en un sistema compuesto de elementos interconectados continuamente, que en el formado por células separadas y discretas. Utilizando los descubrimientos de Cajal, Sherrington trató de trazar la vía real seguida por un impulso nervioso desde un receptor periférico (como sería un receptor táctil en la piel) hasta la médula espinal y el cerebro, para regresar por una vía motora y producir una respuesta específica (por ejemplo, el movimiento para rascarse de un perro). El hecho de que tales respuestas comprometían las acciones de numerosos grupos de músculos significaba que el impulso de llegada tenía

que ser alimentado sobre una serie de vías coordinadas y relacionadas entre sí.

Nacido en Inglaterra en 1852, Sherrington obtuvo su primer grado en la Universidad de Cambridge en 1884 y, luego de varios años de estudio en Europa, se doctoró en la misma Cambridge en 1893. Iniciado en los estudios de fisiología, siendo estudiante, por Michael Foster, que enseñaba entonces en el Gonville and Caius College, Sherrington viajó a Alemania para estudiar problemas de neurofisiología y localización cerebral. Durante una permanencia de dos años en el extranjero, trabajó en los laboratorios de tres fisiólogos importantes: Rudolf Virchow (1821-1902) y Robert Koch (1843-1910) en Berlín, y Friedrich Leopold Goltz (1834-1902), con quien Loeb había estudiado en Estrasburgo. Aunque Sherrington pudo ver de primera mano la clase de trabajo que producía la filosofía mecanicista, no perdió su escepticismo respecto de las aparentes simplificaciones excesivas a que eran afectos sus modelos, y de la excesiva utilización de la analogía con los procesos puramente físicos. Además, consideró que el hincapié en el estudio de partes aisladas de sistemas complejos nunca lograría descubrir los complejos niveles de organización propios de la función cerebral o de la integración neuronal.

Al regresar a Inglaterra, Sherrington tomó primero un cargo de médico, pero más tarde se trasladó, primero, a la Universidad de Liverpool (1895-1912) y después a Oxford, donde fue profesor de la cátedra Waynflete (1912-1935). Como persistía su interés en la neurofisiología, Sherrington comenzó su estudio de los procesos de control nervioso y trató de descubrir microscópicamente las diversas conexiones neuronales de la corteza cerebral. Sin embargo, encontró que el material era complejo en exceso, de manera que prefirió examinar un sistema muy sencillo y específico: un arco reflejo básico que se producía al nivel de la médula espinal. Valiéndose del mono como animal de laboratorio, Sherrington estudió las vías sensoriales del reflejo patelar. Desde

un principio, su modo de enfoque reveló las huellas de dos influencias. De sus experiencias en los laboratorios de Alemania, con sus mecanicistas, sacó una aversión a los estudios puramente reduccionistas, *in vitro*. Y de su antiguo maestro, Michael Foster, aprendió a considerar el sistema nervioso como un todo, como una unidad funcional, en el que el papel de la médula espinal era dirigir los impulsos de entrada y salida por las vías correctas para dar lugar a una respuesta coordinada. Al igual que Loeb, Sherrington se lanzó al estudio de la conducta de tipo reflejo, es decir, de las respuestas automáticas y muy regulares a estímulos muy específicos. A diferencia de Loeb, sin embargo, no se interesó en una explicación puramente fisicoquímica de la conducta refleja, sino en la forma en que la organización de los receptores, los sistemas nerviosos central y autónomo, eran capaces de producir la coordinación.

En sus primeros estudios, Sherrington hizo dos observaciones importantes. En primer lugar, se percató de que en cualquier fenómeno reflejo existía no sólo el factor estimulación sino también el de *inhibición,* característica que se conocía desde la década de 1840. Los anatomistas habían mostrado que los músculos constituían parejas antagónicas; que un músculo movía la estructura hacia adelante en tanto que otro la movía hacia atrás. Para que un músculo se contrajese y produjese un movimiento significativo, el otro músculo tenía que descansar simultáneamente. La inhibición se refería a la manera como se impedía que un músculo se contrajese cuando era estimulada su pareja. Sherrington señaló que, en el caso de los reflejos simples, el control inhibitorio tenía que ejercerse al nivel de la médula espinal.

En segundo lugar, Sherrington se dio cuenta de que, conforme a las mejores pruebas histológicas disponibles —sobre todo las de Cajal—, las neuronas no se tocaban físicamente en los puntos en que sus terminaciones coincidían. Sherrington acuñó el término *sinapsis* en 1886 para designar al espacio comprendido entre cualesquiera dos neuronas adyacentes en una vía. El con-

cepto *sinapsis* tuvo importancia fundamental para toda la comprensión ulterior de la manera exacta de integración de las vías nerviosas. Si las neuronas mantuviesen contacto físico unas con otras, entonces un solo impulso de entrada podría trasmitirse a un conjunto grande y fortuito de vías de salida sin medio aparente de control (objeción que se había levantado contra la teoría reticular). Sin embargo, si en un sistema sináptico la neurona *A* tiene muchas ramificaciones que van hasta la neurona *B,* pero sólo unas cuantas que llegan a la neurona *C,* entonces, cada vez que un impulso llegue por *A* probablemente estimulará a *B,* pero quizá se necesiten estímulos repetidos, o estímulos simultáneos de otras neuronas, para estimular *C*. De modo que podríamos esperar que la vía conducente de *A* a *B* se utilizase más regularmente que la de *A* a *C*. Sherrington llegó a la conclusión de que incluso un sistema tan aparentemente poco "cerebral" como el reflejo patelar manifestaba la existencia de una actividad neurológica unificada. A través del estudio de este sistema, Sherrington combinó el conocimiento conductual y el anatómico con los estudios microscópicos de la conexión real entre las fibras sensoriales aferentes de la rodilla y las fibras motoras eferentes de la médula espinal.

Sherrington se representó la médula espinal en forma de un sistema aferente-eferente (véase la figura IV.2.), en el que la conexión específica era función de la disposición anatómica de las neuronas que conducían a, salían de, y se tendían dentro de, cualquier nivel en particular. Observó también que los arcos reflejos a cada nivel de la médula espinal están conectados entre sí mediante vías nerviosas ascendentes y descendentes de las zonas exteriores (materia blanca) de la médula. Para aclarar su concepción de cómo se producía la integración, Sherrington desarrolló la idea de las vías nerviosas privadas y de las comunes. Los estímulos sensoriales aferentes viajaban a lo largo de cierto número de vías aferentes privadas; es decir, cada estímulo era captado por uno o más receptores de la piel que cubría a la rótula y era

trasmitido hacia el sistema nervioso central. Un conjunto de dichos estímulos aferentes era recogido por la médula espinal y, a través de neuronas conectoras situadas en la parte central de la médula (materia gris), era trasmitido sobre una vía motora común que llegaba hasta el órgano efector en este caso, el músculo que causaba el tirón de la pierna cuando se golpeaba la rodilla). La función de la médula espinal, conforme a este análisis, era recibir una variedad de estímulos específicos e integrados en una vía común final conducente hasta el órgano que tenía que moverse.

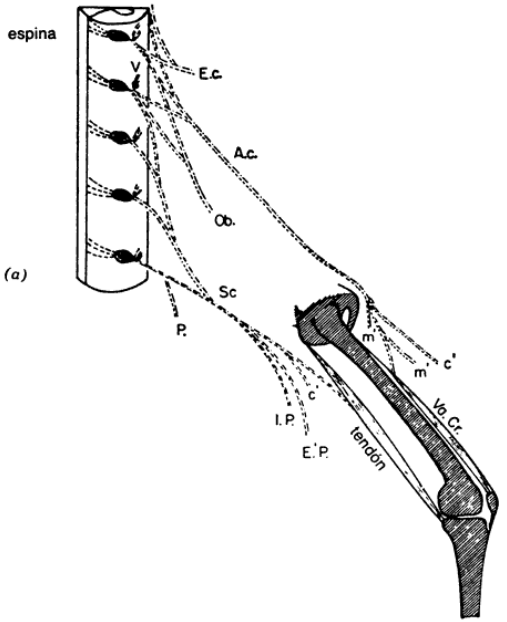


FIGURA IV.2*a*. *El diagrama de Sherrington que muestra las vías reales del conocido reflejo patelar en los humanos*.

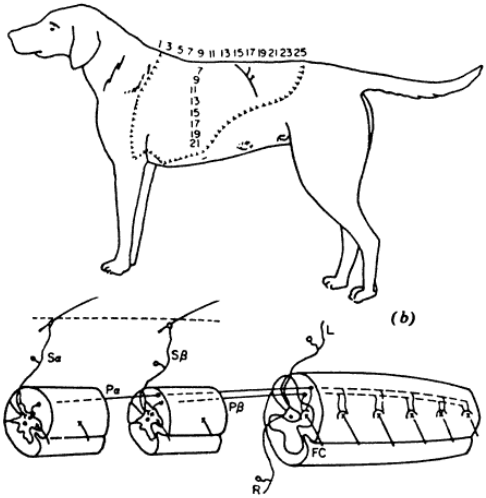


FIGURA IV.2*b*. *El diagrama de Sherrington del sistema del reflejo de rascarse en el perro. La zona en forma de silla de montar es el* campo receptivo *en el que puede provocarse el reflejo de rascado de la pata trasera izquierda. (Abajo) Arcos espinales que intervienen.* (a) *Tomado de la p. 561 en C. S. Sherrington, "Note of the Knee-Jerk and the Correlation of Action of Antagonistic Muscles", Proceedings of the Royal Society, 52, 1893. Con permiso de la Royal Society, Londres;* (b) *de la figura 1 en C. S. Sherrington, "The Correlation of Reflexes and the Principle of the Common Path",* British Association Reports, *74, 1904; British Association for the Advancement of Science, Londres. [Con permiso.]*

Sherrington integró todos estos conceptos en su discusión de un sistema reflejo más complejo: el reflejo de rascarse de los perros. Se había observado que cuando se rasca a un perro en diversos puntos del lomo o de los costados, automáticamente inicia un movimiento de rascarse con una pata trasera. Porque intervenían en él más músculos, este reflejo constituía un ejemplo mejor de las complejas interacciones neuronales que constituían las integraciones nerviosas que el simple tirón patelar. El esquema experimental básico de Sherrington fue sencillo. Estimuló numerosas zonas del lomo de un perro con pequeños toques eléctricos y trazó el mapa de la región en la que se podía provocar el reflejo de rascarse (véase la figura IV.2.). Luego, hizo cortes en varias vías neurales conducentes desde estas zonas de la piel hasta la médula espinal y observó cómo se modificaba el reflejo: ¿se interrumpía completamente, no se le afectaba, o se suprimía la inhibición? Por ejemplo, encontró que el corte de una de dos vías aferentes de la piel no permitía la aparición del reflejo de rascado cuando esa zona de la piel era alterada por estímulo subumbral. No obs-

tante, si ambas vías aferentes quedaban intactas, los que por sí solos eran estímulos de subumbral en cada una de ellas se combinaban y daban una respuesta de umbral. Explicó este fenómeno mediante su concepto *convergencia* de las vías privadas hasta constituir vías comunes finales.

En 1906, Sherrington fue a la Universidad de Yale a dictar las conferencias Silliman, mismas que más tarde publicó en forma de libro, *Integrative Action of the Nervous System,* que hizo época. En esta obra, reunió todas sus ideas previas acerca del organismo entendido como una totalidad integrada y funcional. Concentró su atención sobre la interacción entre los diversos niveles reflejos de la médula espinal y mostró la manera como la aferencia refleja en un nivel podía afectar y modificar a la eferencia refleja en otro. Señaló que las repuestas reflejas debían verse aumentadas o disminuidas mediante diversas combinaciones de estímulos con lo que se establecía una estructura jerarquizada de control entre los diversos niveles espinales. En otras palabras, mostró que eran posibles niveles muy finos de control a causa de las interacciones que tenían lugar dentro de la médula espinal misma y entre la médula espinal y los elementos periféricos.

Como indica el título de su libro, a Sherrington le interesaba particularmente todo el organismo y la unidad de su respuesta. Sostuvo que la integración no podía comprenderse mediante estudios puramente analíticos, *in vitro*. En su intento de poner en relieve la necesidad de estudiar respuestas totales del organismo, Sherrington señaló tres niveles de enfoque de la conducta animal. El primero de ellos era el nivel fisicoquímico, que comprendía a las interacciones químicas dentro de cada neurona, que producían vías reflejas específicas. Estos procesos efectuados en los niveles celular y molecular conectaban entre sí las partes del cuerpo hasta formar una "máquina unificada". El segundo nivel era la psique, en el que se integraban múltiples procesos neurofisiológicos hasta crear un individuo perceptivo, pensante. Los reflejos simples nada tenían que hacer en este nivel; no obstante,

eran componentes de los procesos neurológicos que dan como resultado la acción voluntaria. El tercer nivel de acción integrativa era el vínculo mente-cuerpo. Para Sherrington, la mente era no física, en tanto que el cuerpo era físico. El tercer nivel requería que la mente y el cuerpo fuesen elementos compatibles y que toda la conducta voluntaria fuese reflejo, en última instancia, de esta compatibilidad. Sin embargo, en 1906, Sherrington se percató de que la dirección más importante de la investigación neurofisiológica se encontraba en el más bajo de los niveles de organización: el análisis del arco reflejo simple. Por su descubrimiento de los componentes motores de las respuestas reflejas integradas, y por haber mostrado cómo eses componentes, por ejemplo, las respuestas inhibidoras y excitadoras, se hallaban integrados, Sherrington obtuvo en 1932 el Premio Nobel de Fisiología.

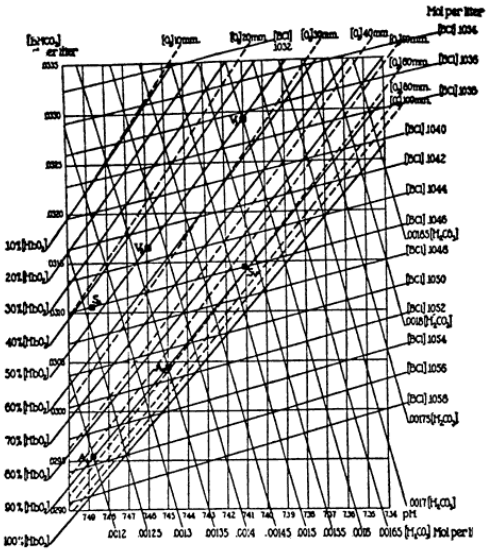


FIGURA IV.3. *El nomograma cartesiano de Henderson para la sangre de los mamíferos. Explicaba las interacciones de numerosas variables (nada menos que de siete) simultáneamente en el pH de la sangre con tales gráficas. [Tomado de* Blood *de L. J. Henderson, Yale University Press, 1928, reimpreso con permiso.]*

Aun cuando haya considerado que lo mejor era orientar su propio trabajo sobre el arco reflejo simple, Sherrington representa al grupo de fisiólogos de fines de siglo que no se sintió inclinado a interpretar toda la conducta compleja como nada más que

la suma de numerosos reflejos particulares. En principio, fue un antirreduccionista y reaccionó enérgicamente contra las concepciones mecanicistas simplificadas. En ocasión de su visita al laboratorio de Waldeyer, en Berlín, lo llenó de estupefacción la aseveración del gran histólogo de que el cerebro tenía "una máquina de pensar" *(Denkmaschine)*. Pensaba que tales analogías simples no hacían justicia a las complejidades del organismo. De ninguna manera era un idealista para el cual la "mente" o el pensamiento estuviesen separados de la materia. Aun cuando simpatizaba con algunos de los fines de la escuela mecanicista-reduccionista de fines del siglo XIX, siempre vio con escepticismo su tendencia última a reducir todas las explicaciones a acontecimientos fisicoquímicos simples. El interés que sentía Sherrington por la integración lo obligó a dirigir su mirada más allá de los modelos mecánicos simples. Sin embargo, curiosamente, realizó sus aportaciones más importantes al conocimiento de la integración nerviosa al limitar con precisión los niveles de organización del sistema nervioso que habría de estudiar y al formular sólo las preguntas que se pudiesen responder experimentalmente. Ésta fue una de las marcas del nuevo espíritu reinante en el campo de la fisiología: tomar de la tradición mecanicista-reduccionista sus aspectos racionalista y experimental, así como su convicción de que el organismo actuaba de acuerdo con las leyes de la física y de la química, pero rechazar los modelos mecánicos simplistas y la insistencia en que todos los fenómenos habían sido explicados con sentido cuando se les había reducido al nivel molecular. Desde este punto de vista, Sherrington representa claramente a la otra tradición fisiológica de fines del siglo XIX, a la que dio tan gran impulso la obra de Claude Bernard. La fisiología puramente mecanicista floreció durante un tiempo, especialmente en Alemania, y fue luego transportada a campos de la fisiología y la biología de principios del siglo XX por defensores de aquélla, como Loeb. Pero fue la fisiología investigadora de organismos completos, interesada especialmente en las relaciones recíprocas

de las partes, la que pasó a dominar la fisiología del siglo xx años más tarde.

Equilibrio interno en los sistemas fisiológicos: L. J. Henderson y W. B. Cannon

El concepto *integración neuronal* de Sherrington proporcionó un ejemplo específico de cómo las partes de un sistema vivo interactuaban para producir un efecto coordinado. Pero no se le podía generalizar hasta convertirlo en concepto fisiológico a gran escala; siguió siendo un descubrimiento neurológico, no obstante lo fructífero que habría de ser en ese campo. Una concepción más comprensiva de la actividad integrada, repleta de implicaciones fisiológicas, se originó en la obra de Lawrence J. Henderson (1878-1942), médico, quimicofisiólogo, filósofo y sociólogo estadunidense. Sus estudios sobre el equilibrio ácido-base, y más tarde sobre la acción amortiguadora de la sangre, mostraron cómo los numerosos componentes de un sistema fisiológico dependen unos de otros, y de qué manera, al igual que los arcos reflejos de Sherrington, contribuyen todos a mantener la estabilidad y coordinación de un sistema vivo.

Habiéndosele despertado un gran interés por la fisicoquímica en los cursos que dictaba T. W. Richards en Harvard, Henderson había tropezado con la nueva teoría electrolítica de la disociación de Svante Arrhenius, la misma obra que tanto había estimulado a Loeb. Esta teoría había emocionado tanto a Henderson que escribió un ensayo sobre el tema y lo presentó a un concurso para no graduados, en el que subrayó la propia convicción de Arrhenius de que la teoría de los electrolitos tenía aplicaciones directas en la biología. Después de graduarse en la escuela de medicina de Harvard, Henderson decidió enterarse más a fondo de la fisicoquímica estudiándola en Europa, donde esta disciplina se había convertido en un campo destacado de la investigación científica, en los laboratorios de un distinguido químico estudioso de los coloides, Franz Hofmeister (1850-1922), que trabajaba en Estrasburgo. Al cabo de casi dos años de trabajar con Ho-

fmeister, Henderson regresó a los Estados Unidos y obtuvo un puesto de profesor de química biológica en Harvard, universidad en la que habría de permanecer durante la duración de su larga y variada carrera. Imbuido de respeto por la tradición analítica alemana, Henderson estaba convencido de que un biólogo no podía limitar su interés a los problemas de nivel organísmico o tisular. Al igual que Loeb, consideró necesario utilizar los métodos de la fisicoquímica para ser un biólogo y para investigar con propiedad las funciones físicas de los organismos vivos. Así también, como Loeb, el mundo de la fisicoquímica —de las moléculas, átomos e iones— le pareció ser a Henderson verificable experimentalmente, y que trazaba el retrato último de la realidad. Para decirlo con sus propias palabras, hacia esas fechas, Henderson era un "realista ingenuo", al creer que: "El mundo de la ciencia era estable, verdadero y real; que no sólo los hechos y uniformidades sino también las teorías y los esquemas conceptuales eran, en general, tales que perdurarían con sólo simples mejoramientos, perfeccionamientos y ocasionales correcciones [...]". Después de regresar a los Estados Unidos, en el otoño de 1904, Henderson comenzó a estudiar el equilibrio ácido-base, propósito nacido de su interés anterior en la teoría de la disociación de Arrhenius. Las relaciones que estableció Henderson entre la concentración de iones de hidrógeno (H +) y la cantidad de ácido o sales sin disociar en una solución acuosa lo condujeron a describir cuantitativamente la acción de los sistemas de amortiguamiento. (Las soluciones amortiguadoras mediante cambios en las tasas de disociación de sales particulares de ácidos y bases débiles, pueden mantener constante la concentración de iones de hidrógeno [el pH] de una solución a pesar de que se añada un ácido o una base desde el exterior.) Hacía tiempo que se sabía que el cuerpo es capaz de mantener una composición ácido-base más bien constante, (el pH), y Henderson llegó a la conclusión de que tenían que mediar sistemas amortiguadores en la sangre y en los fluidos de los tejidos. Pero estos fluidos eran mezclas complejas de numerosas sustancias y, por consiguiente, no se podían comparar sin más

con las soluciones acuosas simples. De tal modo, Henderson volvió su atención sobre los sistemas simples, artificiales o modelo que contenían sólo unos cuantos de los componentes de la sangre.

En estos primeros estudios, realizados entre 1904 y 1912, Henderson descubrió algunos de los principales amortiguadores inorgánicos que actúan en los fluidos de los tejidos y determinó cuantitativamente sus características físicas y químicas. Los sistemas amortiguadores fisiológicos, encontró Henderson, son mucho más eficientes que una solución simple de un ácido débil y su sal, los amortiguadores que suelen emplear los químicos. Descubrió también que los fluidos de los tejidos tienen combinaciones de varios sistemas amortiguadores: cada uno por sí solo posee una capacidad de amortiguamiento limitada, pero juntos tienen una capacidad enormemente incrementada para regular con amplitud el pH.

Lo que más llamó la atención de Henderson, sin embargo, fue su observación de que los sistemas amortiguadores específicos que usa el cuerpo, de entre los muchos que podría usar, son precisamente los que más se prestan a la regulación del pH en el contexto de los demás sistemas del cuerpo. Por ejemplo, el sistema ácido carbónico (H_2CO_3), carbonato de hidrógeno de sodio ($NAHCO_3$), que sólo es medianamente efectivo *in vitro,* es muy eficaz *in vivo* porque la tasa de respiración puede variarse para incrementar o disminuir la cantidad de CO_2 de la sangre (el CO_2 es producto de la disociación del ácido carbónico y excita específicamente al centro respiratorio del hipotálamo para aumentar la tasa de respiración). Henderson señaló otros ejemplos semejantes para mostrar lo estupendamente bien adaptados que estaban los sistemas vivos a las condiciones físicas y químicas del medio en el que habían tenido que existir.

Estos dos primeros estudios sobre amortiguadores llevaron a Henderson a percatarse de dos importantes hechos. El primero fue que los sistemas vivos están compuestos por un complejo de

factores interactuantes cuyas funciones reales no pueden comprenderse estudiando cualquiera de esos mismos componentes por separado de los demás. El sistema amortiguador del ácido carbónico parece relativamente ineficiente cuando lo estudia *in vitro* el fisicoquímico. Sólo en el contexto del sistema vivo puede ponerse de manifiesto su eficiencia real y su papel fisiológico. La fisicoquímica, entendida como herramienta analítica, no perdió importancia para Henderson, pero sí se dio cuenta de que, utilizada a la manera puramente reduccionista de los químicos analíticos o de los fisiólogos de generaciones anteriores, podía conducir a simplificaciones excesivas o a conclusiones erróneas.

Henderson se percató también de que una de las características principales de los sistemas vivos era su capacidad de regular los diversos procesos. Como escribió en 1913:

> El funcionamiento correcto de los procesos fisiológicos depende, entonces, del ajuste preciso y de la preservación de las condiciones fisicoquímicas dentro del organismo. Condiciones como la temperatura, la concentración molecular y la neutralidad, como sabemos ahora, están muy bien ajustadas y mantenidas; ajustadas por procesos que se efectúan en el cuerpo y mantenidas mediante intercambios con el ambiente.

La idea de autocontroles internos en los procesos fisiológicos no era nueva para Henderson. Había aparecido primero, como sugerencia, en los escritos de Claude Bernard, quien desarrolló la idea de que los procesos fisiológicos funcionaban para mantener la constancia del ambiente interno del organismo *(milieu intérieur)*. Hincapié semejante en la regulación apareció hacia fines de siglo en los escritos de fisiólogos como J. S. Haldane (1860-1936), sir Joseph Barcroft (1872-1947) y Walter B. Cannon (1871-1945). El reconocimiento de cierto número de mecanismos de control internos condujo a estos fisiólogos a destacar la importancia del estudio de la integración y coordinación, en vez del reduccionismo fisicoquímico, como método fisiológico viable. En los procesos de control diferían profundamente los sistemas vivos de los inertes.

Luego de completar sus estudios sobre los sistemas de amortiguamiento, Henderson aplicó sus métodos y principios al problema del mantenimiento del pH de la sangre. Este problema es muy complejo, como ya había advertido antes, pero ahora consi-

deró que podía recurrir a una nueva manera de enfoque. En lo que había que concentrar la atención, razonó, no era tanto en las reacciones químicas particulares (aunque, por supuesto, había que conocer más acerca de éstas) como en la *organización* de los componentes de los principales sistemas de amortiguamiento de la sangre. Sin embargo, no parecía existir una manera satisfactoria y cuantitativa de hacerlo, ya que un cambio en cada componente producía siempre cambios en los otros; en resumidas cuentas ¿cómo se podía explicar simultáneamente una multitud de variables? Entre 1913 y 1919 (sin contar el tiempo dedicado a la investigación médica relacionada con la guerra), Henderson trabajó en el problema del amortiguamiento en la sangre. Eligió siete variables relacionadas entre sí para estudiarlas intensivamente y recogió datos experimentales de otras para fundamentar sus cálculos matemáticos. Lo que Henderson buscó fue algún tipo de cuantificación que le permitiese predecir los efectos que tendría la modificación de una variable en la expresión de las demás. El punto de partida tenían que ser los datos fisicoquímicos: el efecto de las tensiones del oxígeno en la sangre sobre las tensiones del bióxido de carbono, el efecto de estos gases sobre la distribución de los cloruros, y así sucesivamente. El problema consistía en saber cómo relacionar unos con otros.

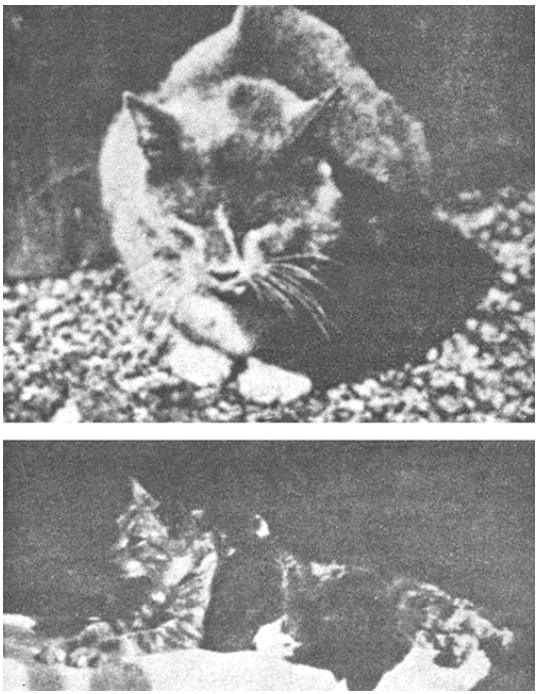


FIGURA IV.4. *Dos ilustraciones del trabajo de Walter B. Cannon, en las que se ven los efectos de la extirpación de partes del sistema nervioso simpático. En ambos casos, los animales llevaron a cabo todas sus funciones normales (¡hasta la de dar a luz!) salvo la del ajuste a condiciones ambientales rápidamente cambiantes o a situaciones que exigen una acción rápida, como cuando se les asusta. [Tomado de* The Wisdom of the Body, *de W. B. Cannon, con permiso de W. W. Norton & Co., Inc. Copyright 1932 de W. W. Norton &. Co., Inc. Copyright renovado en 1960 por Cornelia Cannon.]*

(a) *Gato al que se le han extirpado los nervios torácicos y abdominales del simpático. Cuando el gato se enfría, los pelos aun erizados se mantienen erguidos.* (b) *Gata con gatitos nacidos después de habérsele extirpado por completo el simpático.*

Utilizando un formato gráfico llamado *nomograma cartesiano* (véase la figura IV.3.), el cual descubrió casi por accidente, Henderson encontró por fin la manera de dar cuenta y razón de los datos representados por sus siete variables. El nomograma muestra los efectos de los cambios producidos en una variable sobre las demás variables, y constituye, por consiguiente, una manera de representar las interacciones complejas de sistemas de multicomponentes.

Henderson presentó sus detalladas investigaciones en una serie de 10 artículos titulada "La sangre como sistema fisicoquímico", publicada entre 1921 y 1931. En estos artículos y en las conferencias Silliman sobre este tema, pronunciadas en Yale en 1917 (publicadas más tarde en el libro titulado *Blood: A Study in*

General Phisiology), mostró no sólo la manera como sus métodos matemáticos podían ser útiles para analizar sistemas completos, como el de los amortiguadores de la sangre, sino que destacó también la importancia que tenía la aplicación de este modo de enfoque a otros sistemas fisiológicos.

La metodología de Henderson partía de la suposición básica de que todos los sistemas vivos funcionan conforme a las leyes de la física y de la química. Así pues, sacó parte de su inspiración del mismo materialismo fisicoquímico que había estimulado a Loeb. Los sistemas de amortiguamiento no eran entidades misteriosas, no físicas, sino reacciones químicas específicas que se ajustaban a las leyes de disociación de la fisicoquímica. Henderson era decididamente materialista. Pero no bastaba con estudiar las reacciones individuales; el sistema de amortiguamiento de la sangre no podía comprenderse reduciéndolo simplemente a una lista de partes separadas. Lo decisivo del nuevo método era la atención puesta sobre la *organización* y sobre la búsqueda de una manera cuantitativa de expresarla. Así pues, derivó una segunda parte de su inspiración de las escuelas fisiológicas de Francia e Inglaterra, que destacaron la importancia de la interacción entre las partes y el todo y sentían menos predilección por el reduccionismo fisicoquímico de los materialistas médicos. Henderson rindió gran homenaje a la escuela experimental, materialista y mecanicista: citó frecuentemente las obras de Pavlov, Roux, Driesch y de la *Entwicklungsmechanik* por su riguroso enfoque de los problemas biológicos, e incluso por su hincapié en la capacidad del organismo para regular sus propios procesos. Rindió homenaje también a Sherrington, y sobre todo a Cannon, por su interés en los procesos integrados. Sin embargo, más patentemente, la importancia que para Henderson tuvo la regulación lo llevó a reconocer plenamente el valor del concepto *milieu intérieur* de Claude Bernard, expuesto en 1878 en su obra editada póstumamente, titulada *Leçons sur les phénomenes de la vie communs aux animaux et aux végétaux,* unos 50 años antes. Como la de ninguna otra persona quizá, la influencia de Claude Bernard puede apreciarse en

el siglo xx mediante la obra de Henderson. Éste se convirtió en gran campeón de la obra de Claude Bernard en los Estados Unidos y se hizo cargo de la primera traducción al inglés de la *Introducción al estudio de la medicina experimental* en 1927. Al importante principio en que se funda la obra de Bernard y de Henderson —la manera como el cuerpo mantiene un ambiente interno constante— le dio formulación precisa, en la década de 1920, un colega de Henderson en la escuela de medicina de Harvard, Walter Bradford Cannon. Este último amplió los conceptos reguladores cuantitativos para abarcar no sólo el sistema de fluidos de los tejidos, sino todo el cuerpo. Aun cuando su trabajo fue más empírico y menos matemático que el de Henderson, se ocupó tanto como éste en la interacción de numerosas partes en un sistema fisiológico completo e integrado.

Durante la primera Guerra Mundial Cannon, fisiólogo y médico preparado, al igual que Henderson, en Harvard, fue empleado por el cuerpo médico del ejército de los Estados Unidos para trabajar en el problema del *shock;* el estado fisiológico en que el cuerpo es incapaz de seguir manteniéndose a sí mismo, y en el que los diversos sistemas se vienen abajo a consecuencia de su incapacidad para frenar procesos de desbordamiento. Cannon se percató claramente de que el *shock* era consecuencia de la alteración profunda de los sistemas reguladores; la rapidez y amplitud de la crisis, una vez iniciada, le indicaban la importancia de la acción de estos sistemas de control en circunstancias normales. Reconoció que la regulación de los procesos corporales generales, como los de la temperatura, el metabolismo, el nivel de azúcar en la sangre, el latido cardiaco y la respiración no se conseguía simplemente mediante la actividad de sustancias *in situ,* como los amortiguadores de la sangre de Henderson, sino también por la acción de los sistemas nervioso y endocrino. En su propio trabajo, Cannon comenzó por estudiar inicialmente un componente de este complejo total, la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Este último es la porción del sistema nervioso

de los vertebrados que regula las respuestas involuntarias; sobre todo, las relacionadas con las actividades de nutrición, circulación sanguínea y reproducción. Consta de dos ramas, los sistemas simpático y parasimpático.

Cannon descubrió que el sistema simpático es el "capataz" principal que controla virtualmente todos los demás sistemas reguladores del cuerpo. Por ejemplo, cuando se eleva la temperatura del cuerpo (a causa del ejercicio o de la temperatura externa) el sistema simpático provoca la descarga de varias respuestas:

1) Los músculos de las paredes de los capilares cercanos a la superficie de la piel se aflojan, por lo que aumenta la cantidad de sangre que corre cerca de la superficie y, de tal modo, se libera calor.

2) Las glándulas sudoríparas reciben estímulos que las hacen liberar agua que se evapora y, de tal modo, restan calor. De manera semejante, cuando baja la temperatura del cuerpo:

> *a)* Los músculos de los capilares se contraen, llega menos sangre a la superficie y se pierde menos calor.
>
> *b)* Las glándulas suprarrenales (sujetas a control del simpático) liberan epinefrina (adrenalina) en la sangre, con lo que se aceleran los procesos metabólicos del cuerpo y se produce calor. Todas estas interacciones, señaló Cannon, cumplen la función primordial de mantener la temperatura (de los animales de sangre caliente) a un nivel lo más constante posible.

En una serie de experimentos notables, Cannon extirpó partes del sistema nervioso simpático de animales, por lo que algunos mecanismos reguladores dejaron de funcionar (por ejemplo, el sudor). Encontró que incluso animales en los que no funcionaba para nada todo el sistema simpático eran perfectamente capaces de seguir viviendo y actuando (las hembras pudieron incluso concebir y dar a luz) en condiciones normales de laboratorio (véase figura IV.4.). No obstante, si se sometía a esfuerzo a los animales experimentales (por ejemplo, si se les elevaba o bajaba la

temperatura, si se les sometía a actividad física desusada, o se les privaba de alimento) sucumbían mucho más rápidamente que un animal normal. En otras palabras, no podían ajustar su sistema interno al cambio y, por ello, eran incapaces de mantener en los fluidos del cuerpo los delicados equilibrios de azúcar, temperatura y concentración de iones necesarios para la vida. Los animales carentes de sistema nervioso simpático, el cual controla todos estos procesos, dependen completamente del ambiente externo en lo tocante a todas las formas de regulación. El ambiente interno carece de amortiguadores que lo protejan del exterior.

Los estudios neurofisiológicos de Cannon sobre el sistema simpático, junto con sus estudios afines de la función endocrina, lo llevaron a acuñar el término *homeostasis* para describir los procesos autorreguladores mediante los cuales se mantiene la constancia del ambiente interno. El término consta de dos raíces griegas: *homeo,* derivado de *homio,* que quiere decir "semejante", y *stasis,* que significa "estado fijo". Así pues, Cannon empleó el término *homeostasis* para describir el ambiente interno del organismo como "semejante a un estado fijo". Puso cuidado en señalar que homeostasis quiere decir "semejante", no "idéntico a". Una de las aportaciones más importantes de Cannon, al definir el concepto de homeostasis, fue señalar que la constancia del ambiente interno no se mantiene aislando al organismo de su ambiente, sino regulando los procesos fisiológicos en acto. El equilibrio así conseguido es dinámico: las partes componentes se hallan cambiando constantemente (los iones entran y salen, se genera y se pierde constantemente calor), pero el sistema en su conjunto sigue siendo el mismo. Como señaló Cannon, el equilibrio dinámico se mantiene mediante la regulación de las *velocidades* o *proporciones* de realización de los procesos fisiológicos, acelerándolos o frenándolos a medida que lo van exigiendo las condiciones cambiantes. Este arreglo constituye una manera mucho más sensible y delicada de regulación que la que consistiría en "encender" o "apagar" simplemente todo un proceso.

Aun cuando Cannon tomó en cuenta los mecanismos de control que servían para mantener un ambiente fluido constante para las células del cuerpo, y aunque cada mecanismo de control funcionaba conforme a leyes fisicoquímicas, se percató también de que la organización de los mecanismos de control era supracelular o supramolecular. Todo un sistema de nervios, glándulas endocrinas, varios músculos y demás cosas por el estilo, estaban integrados, y cada parte afectaba el funcionamiento de las demás. Al igual que Henderson, Cannon no creyó que una reducción de los procesos de control sobre interacciones moleculares singulares describiese con propiedad el mantenimiento de la regulación sensitiva. La organización y la interacción de las partes era lo que diferenciaba a los sistemas vivos de los simples procesos físicos o químicos. Así pues, vio al organismo como un todo, en el que cada parte tenía sus propias funciones, sin dejar por ello de estar integrada a todas las demás partes mediante los diversos procesos de control que mantenían el ambiente fluido interno.

Las obras de Cannon y Henderson, juntas (a las que habría que añadir tal vez la de J. S. Haldane sobre el mecanismo regulador de la respiración), representan las exposiciones más completas e influyentes de los conceptos de equilibrio regulador de la biología de principios del siglo xx. Tanto Cannon como Henderson concentraron su atención sobre el concepto químico *equilibrio dinámico,* pero rebasaron los sistemas químicos simples para mostrar cómo la *organización* de diversos sistemas de equilibrio da lugar a una regulación precisa y por demás eficiente de los múltiples sistemas interactuantes del organismo. Ambos se consideraron discípulos de Claude Bernard y, mediante su asociación en Harvard, intercambiaron ideas fácil y continuamente. La obra de Cannon, en particular, sacó mucho provecho del desarrollo de las técnicas en general —sobre todo en el campo de la neurofisiología— durante las décadas de 1920 y 1930. Entre éstas figuraron los estudios *in vitro* de células nerviosas en crecimiento, la invención del osciloscopio de rayos catódicos y su uti-

lización para el estudio de la conducción nerviosa, el análisis químico de la trasmisión sináptica y un conocimiento creciente del papel químico específico de las hormonas. Y la obra de Henderson, en particular, no habría sido posible sin el desarrollo de conceptos en el campo de la fisicoquímica o de técnicas como el análisis de los gases de la sangre, perfeccionada entre fines de la década de 1890 y principios de la de 1900.

Probablemente, el aspecto más influyente de la obra de Cannon y, en particular, de la de Henderson fue la nueva orientación que dieron a las investigaciones fisiológicas y, por analogía, a otros campos de la biología. Su método constituyó un alejamiento del enfoque mecanicista-reduccionista estricto que tan fuerte fue en el campo de la fisiología a partir de la década de 1850. Al declarar su creencia en que todas las partes de un sistema vivo actúan de acuerdo con las leyes fundamentales de la física y la química, y al recalcar la importancia fisiológica fundamental de la organización, evitaron caer en las trampas del vitalismo y de la metafísica, por una parte, y del reduccionismo (con su negación de la importancia de la organización como algo separado de las moléculas interactuantes) y del materialismo mecanicista ingenuo, por otra parte. Sus métodos nuevos (el *nomograma,* en el caso de Henderson) y sus originales conceptos (el de *homeostasis,* de Cannon) eran una manera de estudiar el organismo entero con los métodos experimentales, cuantitativos y matemáticos a los que se consideraba constitutivos de la ciencia racionalista. Henderson y Cannon eran materialistas holísticos, que partían en sus argumentaciones de causas materiales, pero buscaban a la vez las interconexiones entre las partes componentes de un sistema.

La obra de Loeb, Sherrington, Henderson y Cannon fue claramente antivitalista y fue criticada a menudo por los adalides del pensamiento vitalista que aún se veían fuertes en las décadas de 1910 y 1930. Las conclusiones de Loeb, sin embargo, habían sido tan atrevidas y tan extremosas que los vitalistas podían re-

plicarle de manera que otros, no necesariamente vitalistas, aún podían aceptar. Pero los otros tres hombres mencionados no se hallaban en esa posición. A los vitalistas les resultaba más difícil introducir una fuerza vital en los complejos procesos reguladores cuando se les demostraba la organización de dichos procesos mediante la interacción de numerosos sistemas fisicoquímicos. Pero siguieron alegando, no obstante, hombres como Hans Driesch, Henri Bergson, J. C. Smuts y Ludwig von Bertalanffy. Aun cuando disfrazaron sus fuerzas vitales con otros nombres, el significado real de sus argumentos se hizo más claro a medida que fueron pasando los años. El vitalismo como doctrina andaba huyendo y la fisiología, junto con la embriología y la herencia iban a la cabeza de sus perseguidores. Existía, de hecho, otra posibilidad, a la que hemos llamado materialismo dialéctico u holístico, el cual era a la vez racional y, a la larga, constituía la mejor manera de comprender los datos con que se contaba. Todos los procesos fisiológicos son, de hecho, sistemas interactuantes complejos, y estudiar la vida significaba realizar el estudio de la organización de estas interacciones. Había pasado la era del mecanicismo ingenuo o del vitalismo metafísico. El pensamiento biológico había comenzado a avanzar hacia posiciones más refinadas intelectualmente.

La distinción entre el materialismo mecanicista y el dialéctico u holístico

El enfoque integrativo de los problemas fisiológicos comenzó a imponerse al mecanicista hacia la década de 1920. Este cambio fue algo más que la sustitución de una teoría más sencilla por otra de mayor complejidad. Fue el remplazo de una filosofía de los fenómenos biológicos por otra: la sustitución del materialismo mecanicista por el materialismo holístico. Aun cuando no se le llamase por ese nombre equivalía a una nueva visión filosófica, a la que dio formulación explícita como *mecanicismo orgánico* Alfred North Whitehead (1861-1947). Las concepciones de Whitehead a este respecto fueron publicadas en sus conferencias Lowell, dadas en Harvard (con el título de *A Philosophical Interpretation of Nature*), que Henderson reseñó al año siguiente en *The Quarterly Review of Biology*. En el análisis de Whitehead estaba implícito el intento de tender un puente entre el materialismo mecanicista y el idealismo total (en cualesquiera de sus formas: vitalismo, "organicismo", "emergencia", y así sucesivamente). La manera de realizar esto consistía en destacar no tanto las unidades materiales en la ciencia como los "acontecimientos". El acontecimiento era "la unidad última del acontecer natural". Todo acontecimiento se halla potencialmente relacionado con todos los demás acontecimientos, de modo que ninguno es independiente. En el esquema de Whitehead, a los organismos vivos se les debería estudiar no tanto como combinaciones de partes materiales (es decir, no como estructuras) sino en calidad de combinaciones de procesos. El punto de vista de Whitehead podía parecer no materialista en su sugerencia de que las partes tienen por separado características distintas de las que poseen cuando se combinan en un todo, pero no era un retorno al vitalismo. Era una expresión del mismo materialismo holista que había sustituido al materialismo mecanicista del siglo XIX. La concepción de Whitehead estimuló grandemente a Henderson. Casaba bien

con su propio problema de investigación, de la fisicoquímica, donde los átomos y moléculas, entendidos como entidades materiales, son menos importantes que las *interacciones,* los procesos, en los que intervienen.

Al reflexionar sobre las diferencias que separan a los materialistas mecanicistas de los holistas frecuentemente se produce confusión. La diferencia primordial, o importante, no fue que, en general, los dos grupos hayan trabajado a diferentes niveles de organización dentro de los sistemas vivos. Es verdad que muchos de los materialistas mecanicistas, por no decir la mayoría, se ocupaban de lo celular o fisicoquímico, de las corrientes eléctricas, de los intercambios de iones, así por el estilo. Es verdad también que la mayoría de los materialistas holistas trabajaron con niveles de organización más altos: tejidos, órganos o sistemas. Por definición, este último grupo a menudo se ocupó del estudio de interacciones más complejas, que tenían que ver con un número mayor de partes constitutivas. Pero esta diferencia en el nivel de los enfoques no constituye el principal rasgo distintivo de los materialistas mecanicistas respecto de los holistas. Después de todo, investigadores como Henderson enfocaron el nivel fisicoquímico, aunque no de manera mecanicista; en tanto que Pavlov concentró su atención en el nivel del organismo pero de manera mecanicista. La diferencia es de punto de vista, no de nivel primordialmente.

Pocos de los biólogos mecanicistas clásicos, sin exceptuar al propio Loeb, sostuvieron jamás que el estudio de las interacciones fisicoquímicas, con exclusión de las interacciones a nivel de los tejidos o de los órganos, podía proporcionarnos una descripción completa del organismo animal (o vegetal). Lo que sostuvieron es que: *1)* el nivel de las interacciones químicas era el fundamental y determinante de todos los niveles superiores de organización, y *2)* que a partir del conocimiento de las interacciones fisicoquímicas era posible predecir todas las interacciones de nivel superior, así como confirmadas experimentalmente después.

En la filosofía mecanicista no tenían mayor cabida las interacciones de nivel superior que no pudiesen deducirse en principio directamente de las interacciones de nivel inferior de manera sumaria. Era una posición filosófica que sostenía que el todo era igual a la suma de las partes. Conociendo todas las partes, estudiada cada una por aislado (es decir, *in vitro*), bastaba con juntar las partes para comprender el todo. Ningún mecanicista habría negado que algún cuidado, e incluso que alguna invención de técnicas, serían necesarios para juntar las dichas partes. Los métodos generales de análisis y de síntesis jamás son idénticos o equivalentes. Pero no es por el uso primordialmente del análisis o de la síntesis como modo principal de actuación como es posible distinguir a los mecanicistas antiguos de los nuevos fisiólogos holistas.

Aun cuando existan algunas semejanzas, puede trazarse una auténtica diferencia filosófica entre la obra de Loeb, por una parte, y las de Sherrington, Cannon o Henderson, por otra. Todos eran materialistas; creían que los fenómenos biológicos eran resultado de la interacción de átomos y moléculas de acuerdo con leyes físicas descubribles (que no necesariamente descubiertas). Los mecanicistas diferían de los materialistas holistas en la manera en que concebían el estudio de las interacciones. Para los mecanicistas las propiedades del todo podían deducirse de las propiedades de las partes individuales, separadas. Para los materialistas holistas las propiedades del todo podían deducirse en parte de las propiedades de cada una de las partes, pero también de sus propiedades cuando obraban de concierto. Según los materialistas holistas hay un conjunto de propiedades pertenecientes a cualquier componente de un todo que sólo pueden describirse cuando el componente se halla interactuando con otros componentes; son aquellas propiedades que les confieren a los componentes el acto mismo de la interacción. Por ejemplo, el control integrativo de las partes de músculos antagónicos sólo podía describirse en función de vías de estimulación y de inhibición. Estudiar por sí solas la estimulación o la inhibición no descubriría las

propiedades integrativas (es decir, interconectadas) características de ambas vías. De manera semejante, las propiedades de control características del sistema nervioso autónomo no podían descubrirse mediante el estudio separado de los sistemas simpático o parasimpático simplemente. Y, por último, el potencial de amortiguamiento total de la sangre no podía entenderse como el efecto aditivo de cada sistema amortiguador descrito por separado. La descripción completa requería necesariamente que el estudio de las interacciones se llevase a cabo junto con el de las partes por separado.

La diferencia entre mecanicistas y holistas se ve con especial claridad respecto de lo último que acabamos de decir. Mecanicistas como Loeb hubiesen dicho que, por supuesto, es necesario estudiar las interacciones que se producen a niveles superiores (al de la molécula); no habría alegado que con sólo estudiar la inhibición nerviosa podría uno automáticamente predecir todas las características del sistema nervioso integrado o que, habiendo descrito el sistema simpático, podría uno predecir automáticamente las características del parasimpático. Pero sí habría dicho que podría uno, teóricamente, describir todas las propiedades del sistema simpático necesarias para predecir cómo habría de interactuar con el sistema del parasimpático, estudiando cada uno por separado. El punto de diferencia es precisamente éste: para un mecanicista, la interacción no imparte características nuevas a ningún componente cuando se halla interactuando como parte de un todo o cuando actúa aisladamente. Es posible hacer una descripción completa de las características de cualquier parte mediante el estudio de esa parte separadamente de las demás. Los mecanicistas creen que es importante también el estudio de interacciones. Pero éstas son simplemente situaciones más complejas cuantitativamente. Para los materialistas holistas, por otra parte, de la interacción de las partes surgen nuevas características. Éstas no son tan sólo más complejas cuantitativamente sino que son diferentes cualitativamente. Durante las interacciones de las partes surgen nuevas características. Estas nuevas características son

consecuencia de que las partes se afectan y aun modifican unas a otras. Para los materialistas holistas, estas características nuevas pueden interpretarse en términos de las leyes racionales de la ciencia, pero no son cuantitativamente extrapolables tan sólo a partir de estudios analíticos.

Aun cuando el materialismo holista proporciona, en última instancia, una descripción más completa y precisa de la realidad, el mecanicismo ha desempeñado un papel muy importante en el desarrollo de diversas ciencias, especialmente de la biología. En casi todas las ciencias, de hecho, el enfoque mecanicista ha sido el primero que, en el tiempo, ha sustituido al pensamiento idealista; por consiguiente, ha representado, por lo general, una manera más exacta de relacionar la teoría con el mundo material, real. Así también, el enfoque mecanicista ha sido, a menudo, la única manera práctica de comenzar el estudio de un proceso complejo. Sin embargo, las limitaciones del materialismo mecanicista se ponen en relieve cuando se convierte en la única directriz de la investigación; algunos tipos de interacciones, por ejemplo, la integración nerviosa, no pueden comprenderse con precisión cuando se busca conocer el funcionamiento del todo atendiendo exclusivamente a las propiedades de sus partes por separado.

¿Qué es lo que nos puede explicar el amplio desarrollo del materialismo en general, y del materialismo mecanicista en particular, en la ciencia de la biología desde la década de 1850 (en la fisiología), siguiendo por la década de 1880 y llegando a la de 1900 (en otros campos de la biología)? Un intento de dar respuesta a esta pregunta nos lleva al examen de las circunstancias culturales generales —filosóficas, económicas, políticas— de este periodo. La aplicación de la filosofía mecanicista en la ciencia de la biología y la sustitución posterior del mecanicismo por el materialismo holista estuvieron relacionadas con desenvolvimientos en varios campos de los asuntos humanos, que influyeron en la biología: las ciencias físicas, las ciencias sociales y las artes. La ciencia no está divorciada del periodo cultural en el que se desarrolla. Todo intento de estudiar la ciencia con total aislamiento de su periodo histórico da crédito al mito tan difundido de que la ciencia es "neutral" y de que los científicos viven en una "torre de marfil". La historia de la ciencia nos muestra de continuo cómo son los científicos producto de su tiempo, directa e indirectamente; sus posiciones filosóficas mismas son reflejo de las circunstancias materiales del orden social en el que han vivido. En una obra que nos lleva a pensar intensamente, titulada *A Generation of Materialism,* Carlton J. P. Hays ha demostrado el predominio de una filosofía materialista, más exactamente, de una filosofía materialista mecanicista, en las dos generaciones que precedieron a la primera Guerra Mundial. Como señala Hays, fue durante este periodo cuando los dirigentes políticos europeos (por ejemplo, Bismarck y Cavour) redefinieron las fronteras nacionales en el centro de Europa conforme a normas estrictamente económicas y geográficas (materialistas) y ya no culturales o étnicas (idealistas); cuando Marx dedujo del materialismo una filosofía política y cuando Herbert Spencer elevó la idea de la lu-

cha darwiniana al rango de ética social. Una ética materialista era conducente al desarrollo de una biología estrictamente mecanicista y reduccionista. La primera Guerra Mundial fue una línea divisoria para la política, la ciencia y la filosofía a comienzos del siglo XX. Señaló clara e inconfundiblemente el triunfo del materialismo y la muerte de la filosofía idealista como fuente de ideas para gobernar la sociedad humana. El mundo del viejo orden europeo, en el que habían valido los derechos divinos y habían surgido el feudalismo, el nacionalismo cultural y la economía agraria cedió su lugar a los principios basados en el pragmatismo, el capitalismo, la *Realpolitik,* el sindicalismo y el socialismo. La vida, con los principios que la guiaban, eran cualitativamente diferentes, en 1920, de lo que habían sido en 1900. Tenía que producirse un cambio en los enfoques fundamentales a los problemas, movimiento en el que las ciencias, y en particular la biología, tomaron parte.

¿Qué había detrás de este *milieu,* cómo llegó a establecerse y cuáles fueron sus causas? Trazar paralelos en cualquier periodo, por ejemplo, entre la biología y la física o entre la ciencia y la filosofía no establece necesariamente relaciones causales. Si el desarrollo del mecanicismo en biología se vio propiciado por las mismas circunstancias que propiciaron el materialismo filosófico y político, entonces, el problema histórico importante es descubrir dichas circunstancias.

El periodo posdarwiniano fue testigo de la expansión y el incremento enormes de la industrialización en Europa y Norteamérica, pero sobre todo en Inglaterra, Francia, Alemania, Italia y los Estados Unidos. La creciente industrialización tuvo consecuencias económicas enormes en estos países: creó *1)* la necesidad de contar con suministros ininterrumpidos de materias primas; *2)* la necesidad de garantizar mercados a dichos productos, y *3)* un proletariado creciente que, en cada país, fue cada vez más víctima de la era maquinista y sus consecuencias económicas y psicológicas. Todos estos factores desempeñaron un papel im-

portante en la formulación de la concepción mecanicista tan bien expresada por intelectuales de fines del siglo XIX y comienzos del XX.

La rápida aceptación de la ética del darwinismo social en el siglo XIX coincidió con las tendencias económicas ligadas a la industrialización y el capitalismo. Entendido como sistema económico, el capitalismo favoreció la ética de la competencia y la explotación (de recursos o de personas, o de ambos). La industrialización y la mecanización crecientes intensificaron las condiciones en que esta ética entraba en juego. Si la mecanización y la explotación del trabajo se convertía en la regla en una industria, otros —los competidores— se veían obligados a imitarlos para no fracasar en la competencia. A medida que se fueron desarrollando industrias grandes, durante el siglo XIX, la explotación del trabajo se convirtió en la manera primordial de aumentar las ganancias (trabajo de niños y mujeres, etc.). Cuando se elevó, a veces, la protesta social contra los industriales, éstos respondieron con la ideología darwiniana, que ni mandada a hacer de encargo, del filósofo Herbert Spencer. Puesto que la competencia era la base de toda la organización biológica, se la consideró también fundamento de la organización social humana. Los resultados de la competencia —supervivencia real y calidad de la vida— se distribuían conforme a la aptitud. Las poblaciones darwinianas de la naturaleza luchaban por sobrevivir; tenían, para decirlo con palabras del poeta Tennyson, "manchadas de rojo las fauces y las garras". Los organismos que sobrevivían eran, por definición, los más aptos. De manera semejante, los darwinistas sociales alegaban que si en las sociedades humanas algunos grupos, por ejemplo el de los industriales, se hallaban en la cúspide, se merecían los privilegios de que disfrutaban porque eran, en virtud de sus éxitos materiales, los "más aptos". Por otra parte, los trabajadores se encontraban en lo más bajo de la escalera social y económica porque eran los menos aptos. Una vida de degradación, enfermedad e ignorancia se consideraba el estado natural

en que los pobres debían vivir; a fin de cuentas, no era sino la indicación palpable de su falta de aptitud. En los Estados Unidos, los nuevos magnates industriales —los Carnegies, Rockefellers y Vanderbilts—, que nadaban en la cresta de su propio éxito económico, justificaban su explotación de las masas con la ética social darwinista.

Al igual que la teoría original de Darwin, el darwinismo social era una filosofía materialista mecanicista. La vida era un combate, en el que el vencedor obtenía recompensas materiales y el perdedor sufría pérdidas también materiales. Por dos razones el darwinismo social fue fomentado por el *milieu* económico y politicosocial de fines del siglo XIX: *1)* como justificación de las tácticas explotadoras de la industria capitalista, y *2)* como una filosofía altamente mecanicista (o materialista) del proceso social, que ponía lo principal de su atención en las pérdidas y ganancias materiales y concebía la vida humana como una lucha natural y constante por la supervivencia.

Psicológicamente, una nueva concepción del valor humano y de los fines de la existencia del hombre se desarrollaron de manera simultánea con el auge industrial de la segunda mitad del siglo XIX. El crecimiento de las fábricas y la amplia mecanización de la industria reunieron grandes grupos de personas en las ciudades y las pusieron en contacto con un modo de vida altamente mecanizado (para la época). En las fábricas los hombres trabajaron en estrecho contacto con las máquinas o, por cierto, trabajaron en un proceso altamente mecanizado en el que funcionaron como si fuesen máquinas. El trabajo se medía en términos mecánicos —en horas-hombre— o como índices de productividad y ya no en términos de pericia artesanal o de calidad. En las ciudades las personas vivieron a menudo como animales, en condiciones subhumanas donde la vida era barata. No ha sido por accidente como, en cualquier periodo o país en que la mecanización haya penetrado profundamente, la filosofía idealista ha sido sustituida, en el más fundamental de los sentidos, por una filosofía materia-

lista. A las personas se las sustituyó por máquinas y se las trató como anexos de las máquinas. En estas circunstancias, una filosofía materialista-mecanicista sirvió para racionalizar a la máquina como modelo de un orden natural.

De manera semejante, la metamorfosis del materialismo mecanicista en holista o dialéctico observada en la biología desde la década de 1920 en adelante tuvo su paralelo en una metamorfosis semejante de la sociedad en general. La política de Bismarck de equilibrio (estático) entre las grandes potencias comenzó a ceder su lugar a la filosofía del equilibrio dinámico, de esferas de influencia política y económica constantemente cambiantes. En lugar del estático y anticuado capitalismo del "pago al contado", la teoría económica keynesiana introdujo el concepto de un gasto deficitario basado en la noción de una regulación interna a través de procesos que restablecían el equilibrio. La economía keynesiana se basaba en la idea de un ambiente interno constante; en la idea de que los sistemas económicos tenían que mantener el equilibrio contra circunstancias externas en constante cambio. El antiguo capitalismo del *laissez faire* había evitado específicamente tal regulación; en la economía clásica no había existido la noción de equilibrios constantemente cambiantes. El único proceso regulador había sido, en general, la ley de la oferta y la demanda.

Un fisiólogo como Henderson estaba filosóficamente convencido de la validez de los conceptos de equilibrio en los procesos económicos y afirmó que el sistema keynesiano era un ejemplo soberbio de una economía no mecanicista, pero sí materialista. Interesado en la sociología, Henderson ofreció un curso sobre sociología contemporánea en Harvard, en que puso de manifiesto las relaciones que a su juicio existían entre los equilibrios químico y económico. El equilibrio propugnado por Keynes y Henderson era muy distinto del que defendían Helmholtz o Bismarck. El de estos últimos era estático, el de los anteriores dinámico y cambiante constantemente. En Henderson influyó mu-

cho, de manera directa, un economista y sociólogo italiano, Vilfredo Pareto (1848-1923), el cual había aplicado el concepto *equilibrio dinámico* a la sociología, en 1916. Pareto y Henderson pensaron que las sociedades, como el organismo, actúan por medio de numerosos sistemas que influyen unos en otros, todos los cuales pueden regularse a sí mismos o entre sí. El automantenimiento era característica de todos los sistemas, desde los amortiguadores de la sangre hasta el sistema nervioso central y las grandes sociedades. Según Henderson, la economía keynesiana no era sino la manifestación consciente del principio regulador que actuaba en todos los sistemas dinámicos. Pero lo que más le gustaba a Henderson del sistema keynesiano, en comparación con la economía de oferta-demanda de la escuela clásica, era que reconocía la interacción constante de numerosos factores. La teoría de la oferta y la demanda clásica era altamente mecanicista; no tomaba en cuenta numerosas situaciones económicas y entendía que todos los procesos estaban controlados por un solo mecanismo. Hacía a un lado el hecho de que la oferta es modificada por la demanda, a menudo de maneras que producen fenómenos de desbocamiento, en espiral (recesiones, crisis o depresiones). En su curso de sociología en Harvard (en la década de 1930) Henderson impartió sus nociones del equilibrio y del materialismo holista a toda una generación de sociólogos estadunidenses, entre los que figuraron Talcott Parsons, George Homans y Crane Brinton.

Aunque la economía keynesiana representaba un alejamiento del materialismo clásico, altamente mecanicista, vinculado al primer capitalismo, no constituyó un rompimiento completo con la tradición mecanicista. Por ejemplo, no se percató de que la deuda y el déficit presupuestarios tenían alguna limitación hacia arriba en el mundo real. Fue un alejamiento del mecanicismo simplista, en lugar del cual se puso una concepción mecanicista más compleja, que tomó en cuenta un número mayor de interacciones entre los componentes de la sociedad.

Está más directamente relacionado con el cambio de estructuras económicas y el alejamiento respecto del materialismo mecanicista en las ciencias el enorme crecimiento, durante el siglo XX, de las sociedades comunistas en el mundo entero. El marxismo, entendido como sistema económico, se basa en la filosofía del materialismo dialéctico (otro nombre de la filosofía general del materialismo holista) que es un sistema filosófico nacido directamente de la oposición al mecanicismo de principios y mediados del siglo XIX. El ambiente filosófico estaba cambiando en el mundo durante las décadas de 1920 y 1930; el mecanicismo se encontraba en declive. Filósofos, políticos, economistas y científicos reconocían que no podía considerarse completa una comprensión del mundo real sin el estudio de las interacciones de los componentes de cualquier sistema. Nadie podría afirmar que el cambio tendente a la adopción de esta concepción en el campo de la fisiología haya sido causado directamente por un cambio equivalente o paralelo en los campos de la economía o de la filosofía. No obstante, tales cambios paralelos no dejan de guardar relación entre sí. Estas relaciones se establecen de dos maneras: *1)* Si los acontecimientos de los mundos económico y fisiológico están verdaderamente relacionados entre sí, entonces, los intentos de comprensión de la realidad en cada caso habrán de conducir, independientemente, a un reconocimiento gradual de estas relaciones. De tal modo, los enfoques de la realidad en dos campos diferentes del pensamiento habrán de desarrollarse conforme a lineamientos semejantes a causa de que los dos habrán de reflejar la misma realidad en el mundo material. *2)* Las concepciones culturales generales ejercen una influencia sobre las clases de preguntas que las personas quieren formular, incluso en esferas intelectuales específicas, como la de la biología, que no parecen tener mayor cosa en común con la filosofía, la ciencia económica u otras influencias "externas". Una persona a la que su educación ha familiarizado con las analogías con máquinas propenderá a pensar, con toda probabilidad, en términos de tales analogías cuando reflexione en otros campos; no es excepcional que los

modos de pensamiento predominantes, en cualquier periodo de la historia, muestren entre sí determinadas compatibilidades. Así pues, Loeb y otros mecanicistas más simplistas que él fueron productos de una época en la cual predominaba aún la economía llamada del *laissez-faire;* nada tiene de extraño que el mecanicismo de Loeb haya cobrado a menudo una forma de *laissez-faire*. No encontramos en él una comprensión de las interacciones complejas en las cuales las partes mismas cambian a consecuencia del propio proceso; careció de la idea de que el proceso mismo cambia, evoluciona, a lo largo del tiempo; fue la suya una concepción del organismo tan estática como lo fue la economía del *laissez-faire* respecto de la sociedad humana. Las concepciones más nuevas, el materialismo dialéctico en el campo de la filosofía, el marxismo en la economía y la historia, y el materialismo holista en la ciencia de la biología, surgieron en parte debido a que el mecanicismo no podía explicar con propiedad las complejidades con que nos encontramos en el mundo real.

En la historia, los paralelos no indican automáticamente relaciones de causa y efecto. Para discutir el origen de la concepción mecanicista y su sustitución por concepciones holistas es necesario hacer muchos más estudios que los que hasta ahora se han efectuado en la historia cultural. La discusión de los paralelos arriba mencionados tiene menos por objeto sugerir relaciones específicas de causa y efecto que indicar que los dichos paralelos no son fortuitos. La ciencia y la sociedad muestran muchos puntos de interacción, o de interrelación. Hacia una comprensión más profunda de las interrelaciones, particularmente en términos de direcciones de influencia, la historia de la ciencia puede, y deberá en años futuros, prestar más atención.

V. LA CONVERGENCIA DE DISCIPLINAS: EMBRIOLOGÍA, GENÉTICA Y EVOLUCIÓN, 1915-1960

Los gigantes de la biología posdarwiniana, Ernst Haeckel y August Weismann, habían soñado en un enfoque unificado del estudio de la vida, en el cual todos los fenómenos biológicos aparecerían intrincadamente relacionados. El desarrollo embrionario se explicaría en función de la herencia, la citología, la bioquímica e incluso la historia filogenética. A su vez, la filogenia se entendería únicamente en términos de la herencia, la embriología y la fisiología celular. Su sueño fue prematuro; el único enfoque unificado que Haeckel y Weismann pudieron presentar se basaba casi totalmente en la especulación intelectual. En la década de 1920, sin embargo, ese sueño cobró más realidad. La rebelión contra la morfología era completa y la introducción de los métodos experimentales en los campos de la embriología, la genética, la citología, junto con la emergencia de la filosofía mecanicista, sugirieron que todos los fenómenos biológicos podían entenderse en términos de moléculas y átomos, por una parte, o de cromosomas y genes por otra parte. Numerosos biólogos comenzaron a percatarse de que no sólo en el contenido, sino también en la metodología, las diversas ramas de la biología tenían más en común de lo que previamente se había pensado.

Esencial para la unificación de campos tan diversos, aparentemente, como los de la citología, la fisiología celular, el desarrollo y la evolución, era el estudio de la genética. El conocimiento de los movimientos cromosómicos durante la formación del huevo y el espermatozoide o durante la división celular embrionaria fue la aportación de la embriología y de la citología. El conocimiento de las estructuras de los cromosomas y su relación con los factores de la herencia mendeliana fue la aportación que hizo la genética. El conocimiento de la naturaleza de las adaptaciones

individuales y sus cambios de frecuencia dentro de una población, a lo largo del tiempo, fue la aportación de la teoría de la evolución.

La convergencia de disciplinas presenciada en las décadas de 1920 y 1930 se produjo primordialmente dentro de dos grandes campos. Por una parte, la embriología, la bioquímica, la citología y la genética comenzaron a convergir para armar una concepción del desarrollo celular y fisiológicamente orientada. Por otra, la biometría, la evolución darwiniana, la historia natural de campo y la genética mendeliana clásica convergieron para formar una teoría del origen de las especies rigurosa, cuantitativa y, por vez primera, lógicamente congruente. Estas síntesis fueron algo más que la suma, que el efecto aditivo o acumulativo de ideas procedentes de disciplinas diferentes. Al juntarse, las ideas de un campo transformaron las de otro y el enfoque unificado que surgió fue cualitativamente más que la suma de sus partes. Esto fue en especial cierto en el campo de los estudios evolutivos; la genética de poblaciones era algo cualitativamente diferente tanto de la genética mendeliana como del concepto *población* propio de la historia natural de campo que la comprendía. Pero lo mismo podía decirse de la embriología: la teoría supracelular de Spemann o la de campo de Paul Weiss, acerca del desarrollo embrionario, fueron de manera cualitativa diferentes de las teorías más antiguas que se ocupaban simplemente de un mayor número de células o de la teoría mecanicista de Roux de la diferenciación en mosaico. La fragmentación de la biología más antigua y unificada de Haeckel y Weismann se había producido en las primeras décadas del siglo junto con el surgimiento de la filosofía mecanicista. La reunificación comenzó a producirse después de 1920, con el surgimiento de la filosofía holista, según la expusieron investigadores como Sherrington o Cannon. En la convergencia de este último periodo, la genética, la evolución y el desarrollo embrionario comenzaron a reaparecer en una nueva y menos especulativa teoría unificada de los sistemas vivos.

Este capítulo trazará primero la unificación de la genética, la citología y la embriología y después la historia natural de campo, la biometría y la genética. La posterior unificación de estos dos grandes subgrupos no se produjo sino algo más tarde, cuando apareció la biología molecular, en la década de 1950. Por consiguiente, nos ocuparemos de ésta en el capítulo siguiente.

Hans Spemann y la Entwicklungsmechanik

Varias preguntas sin respuesta surgieron de la obra de Roux, Driesch y la *Entwicklungsmechanik,* y muchas de ellas, por no decir que la mayoría, todavía no habían obtenido respuesta a fines de siglo. La mayoría de estas preguntas giraba en torno del problema de la diferenciación embrionaria, pero adoptaron varias formas. *1)* ¿Era causada la diferenciación por factores internos al embrión o estaba regulada por factores externos (a lo que Roux llamó *diferenciación independiente* o *dependiente,* respectivamente)? *2)* Si la diferenciación era causada por factores externos ¿cuáles eran éstos? *3)* Si era causada por factores internos, ¿cuál era la naturaleza de éstos? ¿Era resultado, por ejemplo, de la división cualitativa del material genético en tipos sucesivamente más limitados, a medida que se iban dividiendo las células embrionarias? ¿O tenía como causa algún mecanismo interno que hacía que unas células expresasen algunos rasgos, a partir de un conjunto completo, en tanto que otras expresaban otros rasgos? Y de todas estas preguntas se derivaba un interrogante de enorme significación para los embriólogos: ¿qué era lo que guiaba la sucesión, paso a paso y precisa, de acontecimientos, característica del crecimiento embrionario desde el huevo fecundado hasta el adulto?

Para responder a estas preguntas los embriólogos de principios del siglo XIX se entregaron al estudio de los acontecimientos conducentes a la formación de los diversos tejidos y sistemas de órganos. Como carecían de los instrumentos precisos para estudiar estos problemas a un nivel molecular y bioquímico, los embriólogos concentraron su atención en los niveles de organización más fácilmente accesibles a las técnicas de observación de su

tiempo. Entre los que iban a la cabeza en este tipo de investigación se encontraba el alemán Hans Spemann (1869-1941). Vigoroso representante de la tradición de la *Entwicklungsmechanik,* Spemann trató de estudiar el desarrollo posterior del embrión con las mismas técnicas rigurosas y experimentales que Roux, Driesch y otros habían utilizado para el estudio del desarrollo temprano. El concepto *inducción embrionaria* de Spemann se convirtió en una de las más importantes teorías de la biología del siglo XIX, así como su teoría posterior del "organizador" fue una de las más controvertidas.

Director del Instituto Kaiser-Wilhelm, de 1914 a 1919, Spemann fue nombrado profesor de zoología en Freiburg en 1919, cargo que desempeñó durante el resto de su activa carrera. Antes de que terminase el siglo XIX Spemann había comenzado a investigar los procesos de desarrollo conducentes a la formación del lente en el ojo de la rana. La lente se desarrolla a partir de tejido ectodérmico (o capa más externa del embrión), que se halla inmediatamente fuera de la copa óptica y junto a ella, copa que es, por su parte, una excrecencia de tejido cerebral (véase la figura V.1.). En un bello conjunto de experimentos de comienzos de la década de 1900, Spemann mostró la existencia de una relación directa y dependiente entre la presencia de la copa óptica y la formación del tejido del lente desde el ectodermo recubriente. Si se extirpaba el presunto tejido de la copa óptica antes de que se pusiese en contacto con el ectodermo recubriente, este último no desarrollaba una lente. A la inversa, si se trasplantaba tejido de la copa óptica diferenciado a una región del embrión en la que por lo común no se desarrollaba (es decir, inmediatamente debajo del ectodermo de la presunta región de la cola) hacía que el ectodermo que la recubría (el cual se convierte normalmente en tejido de la piel) se diferenciase en una lente. De su trabajo, Spemann sacó la conclusión de que la copa óptica *causa* la diferenciación del tejido de la lente desde cualquier tejido ectodérmico que se ponga en contacto con ella. De alguna manera, una

influencia tenía que extenderse desde la copa óptica hasta los tejidos vecinos para provocar esta diferenciación. A este proceso causal llamó *inducción* Spemann.

Spemann se dio cuenta de que no había uno sino toda una serie de procesos inductivos paulatinos observables en el desarrollo de cualquier órgano complejo. En la formación del ojo, por ejemplo, el mesodermo de la cabeza induce la formación del cerebro; la región media del cerebro induce la formación del nervio y la vesícula ópticos, y la vesícula induce la de la lente. En cada serie sucesiva, el tejido inducido desde un paso anterior se convierte en el inductor del siguiente, de modo que el proceso de inducción constituía el mecanismo para la sucesión ordenada de los acontecimientos de la diferenciación.

Si el proceso de inducción estaba organizado como él lo había postulado, razonó Spemann, en alguna parte del proceso de desarrollo tenía que encontrarse un inductor primario que iniciase todas las respuestas siguientes. Con una alumna de posgrado, Hilde Mangold, Spemann llevó a cabo una serie de experimentos notables a principios de la década de 1920 que dieron algunos indicios acerca de la existencia de los llamados *inductores primarios*. Spemann y Mangold trasplantaron trozos de tejido de una región de un embrión joven (blástula) a una región diferente de otro embrión joven (blástula). Al igual que el trasplante anterior de tejido de la copa óptica a la región de la cola, este nuevo trasplante de Spemann sólo indujo cambios de carácter local; por ejemplo, un solo órgano específico era el inducido en la zona de trasplante. Sin embargo, cuando Spemann y Mangold trasplantaron una región de una parte del embrión llamada *labio dorsal de blastoporo* (porción de la blástula, como se ve en la figura V.2.), se obtuvieron algunos resultados por demás notables.

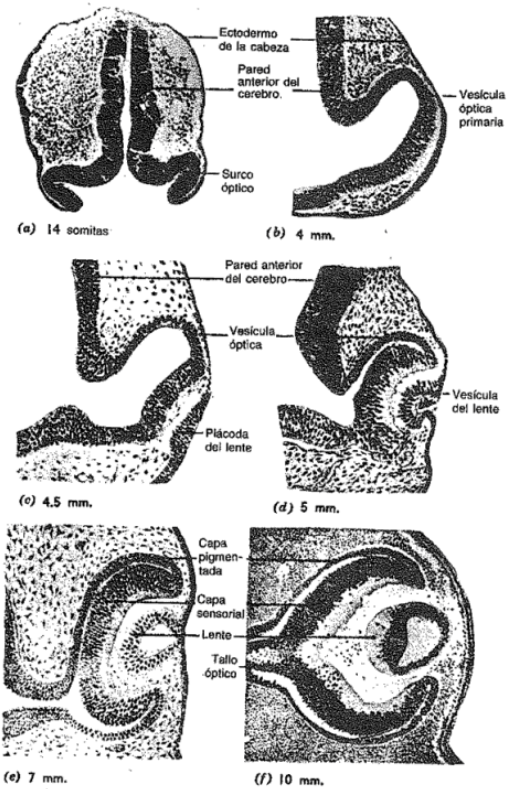


FIGURA V.1. *Desarrollo temprano de la lente de los ojos de los vertebrados. Normalmente, la vesícula óptica entra en contacto con el ectodermo que la cubre para inducir la formación de la lente, como lo mostró Spemann (1901). [Tomado de* The Foundations of Embriology *de Bradley Patten, Copyright 1958 por McGraw-Hill Books Company, utilizado con permiso de esta editorial.]*

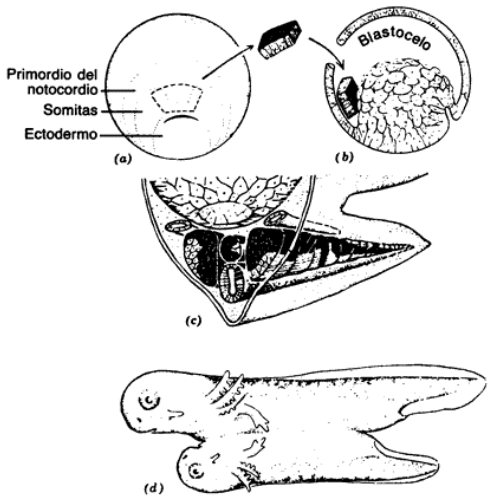


FIGURA V.2. *Trasplante de una sección del labio dorsal del blastoporo de una gástrula en el blastocelo de otra gástrula en su etapa primera* (a-b). *El tejido del labio dorsal induce u "organiza" la formación de todo un embrión secundario en la región donde se le trasplantó en el huésped (en este caso, la región del vientre). Los tejidos del embrión secundario están formados por células tanto del huésped (en negro) como del blastoporo del donante (en blanco)* (c). *[Tomado de B. Willier, O. Weiss, V. Hamburger,* Analysis of Development. *publicado por W. B. Saunders Company, Filadelfia, 1955. Utilizado con permiso.]*

El periodo de la década de 1920 fue de gran actividad y esperanzas en la embriología; se formularon e investigaron varias preguntas específicas, derivadas primordialmente del concepto *organizador*. La década de 1930 fue testigo de cierto número de dudas y confusiones acerca del organizador y la de 1940 presenció su abandono por unos y su modificación considerable por otros. Para trazar los acontecimientos posteriores dentro de la teoría embrionaria y empezar a comprender la síntesis de disciplinas que se estaba efectuando, será bueno entender algunos de los problemas con que tropezaron los investigadores al desenvolver lo implícito en el concepto *organizador*.

Indiscutiblemente, uno de los problemas más inmediatos y típicos planteado por el concepto *organizador* de Spemann fue la naturaleza del organizador mismo, el mecanismo mediante el cual el labio dorsal, o cualquier otro inductor, ejercía su influencia. Como señaló Spemann, las pruebas de que se disponía en la década de 1920 hacían pensar convincentemente en la presencia de un agente químico que pasase del inductor al tejido inducido. Los embriólogos se lanzaron a una actividad frenética de búsqueda e identificación de la "sustancia organizadora". Esta búsqueda echó mano de numerosas técnicas procedentes de la bioquímica y de la química fisiológica y dio gran impulso al desarrollo de un nuevo campo, el de la embriología bioquímica. Entusiastas investigadores jóvenes, como Joseph Needham (1900-[1995]) de Cambridge, se interesaron especialmente en el concepto del organizador porque se prestaba al análisis químico. Como señalaron Gavin de Beer y Julian Huxley, dos optimistas embriólogos jóvenes, en 1934: "Puede esperarse confiadamente que, con el paso del tiempo, la base fisiológica de la acción del organizador habrá de descubrirse y analizarse con exactitud en términos fisicoquímicos".

Su entusiasmo por este enfoque mecanicista y reduccionista llevó a De Beer y a Huxley a afirmar sin temor que, gracias a la obra de otros dos embriólogos, Needham y Waddington, en 1933, se conocía la naturaleza exacta de la influencia organizadora: casi sin duda era un lipoide y, probablemente, un esteroide.

Sin embargo, mientras los bioquímicos mostraban triunfalmente una u otra molécula específica, varios otros investigadores habían descubierto hechos desconcertantes acerca del "organizador". Uno de ellos era que un tejido organizador matado al calor (del labio dorsal) podía incluso inducir la diferenciación del tejido ectodérmico. Esta observación podía explicarse sosteniendo que las moléculas específicas de la sustancia inductora eran estables al calor y, por consiguiente, la temperatura no las afectaba. Sin embargo, se mostró también que la capacidad inductiva del tejido del labio dorsal muerto por calor o químicamente poseía capacidades inductivas muy diversas sobre distintas zonas embrionarias. Así, por ejemplo, el tejido organizador muerto al calor perdía casi toda su capacidad para inducir la diferenciación de los tejidos mesodérmicos, pero conservaba casi completamente la capacidad de acción en los ectodérmicos. En vista de esta observación, resultaba difícil hablar de una sustancia organizadora, ya que parecía ser que varias sustancias, específica cada una de ellas para una capa germinal, emanaban del labio dorsal. Más desconcertante todavía era la demostración de que numerosas sustancias no específicas —sustancias químicas inorgánicas, fragmentos de hígado o de páncreas de adulto, esteroides, ácidos grasos, hidratos de carbono, cambios en la concentración iónica y en el pH, e incluso polvo del suelo— podían dar lugar a respuestas semejantes a las del organizador en los embriones en desarrollo. Así pues, al parecer la sustancia organizadora, o bien *1)* no era una sola sustancia, o bien *2)* ésta era de naturaleza muy general y la especificidad de cualquier proceso inductivo en particular dependía de otros factores, de los cuales poco o nada se sabía por el momento.

En sus primeros años de investigador, Spemann había sugerido indirectamente que el organizador producía alguna sustancia química específica mediante la cual ejercía su influencia. Pero jamás fue del todo específico al respecto, aparte de que sentía relativamente poco interés en la bioquímica *per se* y en su relación con la inducción. El propio Spemann habló siempre con vaguedad acerca de lo que era verdaderamente el organizador. Aunque no era vitalista, en sus primeros años afirmó que el organizador poseía "todas esas peculiaridades enigmáticas que sólo conocemos en los seres vivos", con lo que se refería al automantenimiento, la organización, la respuesta a estímulos y demás cosas por el estilo. En años posteriores, especialmente después de que la investigación bioquímica no había logrado identificar ninguna sustancia organizadora, Spemann dotó al organizador de cualidades casi psíquicas, al señalar una y otra vez que:

> La reacción de un fragmento de germen, dotado de las más diversas potencialidades [...] no es una reacción química común sino [...] como todos los procesos vitales es comparable [...] a nada de lo que conocemos en el mismo grado que a aquellos procesos vitales de los que tenemos el más estrecho de los conocimientos, a saber, los psíquicos.

El labio dorsal y el proceso de organización que podía dirigir no quedaban fuera del reino de las leyes conocidas, no más de lo que, según Spemann, la capacidad humana de "pensar" desafiaba a los principios físicos y químicos. Pero a diferencia del mecanicismo simplificado de Roux y Driesch, la filosofía de Spemann era más holista.

Esto puede apreciarse en las cambiantes opiniones de Spemann acerca de la función del organizador respecto del tejido organizado. En fechas tempranas, Spemann había destacado casi exclusivamente la notable capacidad del tejido del labio dorsal para inducir la formación de embriones secundarios. Pero, con el transcurso del tiempo, Spemann, y sobre todo sus discípulos, reconocieron que la inducción y la organización no eran sólo las funciones del labio dorsal sino que también dependían de la naturaleza de los tejidos reactivos. De hecho, con el paso del tiempo, el descubrimiento de la reciprocidad —de que el tejido inducido ejercía una influencia recíproca en el inductor— obligó a

Spemann y a otros a reconocer que la diferenciación era función de todo el sistema, no de partes aisladas de éste, como los tejidos del labio dorsal.

Spemann comenzó a darse cuenta de que la inducción no era un mecanismo simple, como tirar de un disparador, luego de lo cual se desencadenaba una serie completa de acontecimientos. Antes bien, la introducción inicial producía una reacción en algunos tejidos que eran su meta, lo cual a su vez influía en la futura actividad del inductor. No se trataba de una jerarquía militar de un solo sentido sino de un sistema multidireccional de múltiples efectos relacionados entre sí. Históricamente, lo significativo del pensamiento de Spemann es que primero trazó una distinción entre el inductor y el sistema reactivo, y mostró claramente que existían esos dos componentes en todo proceso de diferenciación. De haber dejado ahí la cosa, sin embargo, habría creado únicamente una suerte de analogía mecanicista semejante a las propuestas por Roux, Weismann y otros. Al destacar la interacción de los dos componentes, en la que cada cual modificaba al otro, pasó del materialismo mecanicista al holista (o dialéctico) y, de tal modo, elevó el estudio de la diferenciación a un nuevo plano. Al igual que la fisiología holista de Cannon o Henderson, los sistemas interactivos de Spemann tenían que ver con los complejos acontecimientos implícitos en fenómenos particulares. Spemann pensó que esta complejidad no podía entenderse simplemente reduciendo los fenómenos biológicos a reacciones químicas y físicas particulares. Se necesitaba algo más; un nivel de organización —interdependencia de los tejidos— que desafiaba al descubrimiento con métodos puramente mecanicistas y reduccionistas.

Sin embargo, no es difícil entender cómo es que se malinterpretaron las concepciones de Spemann y el porqué la embriología contrajo cierta ambigüedad a consecuencia de su trabajo. Por una parte, Spemann nunca fue muy claro acerca de lo que creía que hacía el organizador, ni respecto de la clase de base material

de la acción de su inductor. Como no era vitalista, supuso que alguna influencia material tenía que emanar del tejido del labio dorsal (o de cualquier otro inductor). De hecho, su referencia a la cualidad psíquica de los organizadores sólo podía producir confusión y dar lugar a interpretaciones equivocadas en muchos de sus seguidores. Asimismo, Spemann aseveró que jamás había forjado una "teoría del organizador" sino que únicamente acuñó un término para describir el fenómeno de la inducción de un embrión secundario por el tejido del labio dorsal.

> Acuñé el término *organizador* para describir algunos hechos nuevos y muy notables con los que me topé en mis experimentos. Sin embargo, desde un principio consideré preliminar a esta concepción, y más de una vez y formalmente la he caracterizado como tal. Nada tengo que ver con los intentos de convertirla en fundamento de una teoría.

Históricamente hablando, por supuesto, Spemann produjo una "teoría del organizador", aun cuando no haya querido hacerlo y la haya repudiado, en efecto, como principio general. La idea era demasiado seductora e intrigante como para evitar el ser generalizada, y el propio Spemann no eludió del todo las generalizaciones. Tan confusos y caóticos parecían ser muchos de los datos del desarrollo, y era tan poco lo que había a modo de paradigma general que explicase la añeja cuestión, aún quemante, de la diferenciación, que el concepto del organizador fue abrazado con fervoroso entusiasmo y a menudo con poco sentido crítico. Metodológica e intelectualmente Spemann mantuvo sus reservas, pero muchos otros no lo hicieron.

La obra de Spemann y su escuela avanzó en dos direcciones diferentes durante fines de la década de 1920 y comienzos de la de 1930. Una de éstas, que ya hemos mencionado con algo de detalle, fue la embriología bioquímica, que en gran parte fue la búsqueda del mecanismo químico de la inducción. La segunda se orientó hacia un análisis más cuidadoso de los sistemas de desarrollo en el nivel "grueso" (el de los tejidos), la cual condujo finalmente a la fundación de la teoría embriológica de campo.

No obstante su propia falta de interés en los procesos bioquímicos, es fácil comprender por qué el trabajo de Spemann sobre la inducción en general, y el labio dorsal en particular, inspiró la

búsqueda de *la* sustancia organizadora. En cualquier periodo de la historia de la biología moderna habría sido una pregunta natural. ¿De qué manera el inductor estimula el desarrollo del tejido inducible? Pero sobre todo en la década de 1920, en que culminó el prestigio del enfoque mecanicista de los fenómenos vitales, era inevitable que se supusiera que el organizador tenía una sola base física y química que habría de descubrirse mediante el análisis experimental acertado. Bajo la influencia de un pensamiento como el de Loeb, los embriólogos tradujeron frecuentemente el término *organizador* por *sustancia,* dotada de propiedades químicas específicas. La tendencia prevaleciente a encontrar *la* explicación singular de cualquier fenómeno llevó a algunos embriólogos a hacer por el concepto *organizador* de Spemann lo que Loeb había hecho por su teoría de la conducta instintiva: dotarlo de más especificidad química y física de la que podía autorizar la evidencia con que se contaba. Es importante recordar que fue la atmósfera en que se lanzó la idea, más que el propio Spemann, lo que dio lugar a la búsqueda muy mecanicista y excesivamente simplificada de un organizador químico en las décadas de 1920 y 1930. Quienes más tarde alegaron que se le debía revocar el Premio Nobel a Spemann, porque la organización no parecía ser un fenómeno específico descriptible en términos físicos y químicos, hacían gala de sus propios prejuicios mecanicistas. Tal conexión explícita no formaba parte (en ningún grado) de la idea original de Spemann, y hay que reconocerle el mérito de que siempre hizo resistencia a la tendencia a pensar en términos tan simplistas.

La otra dirección de la influencia de Spemann hizo su aparición algo más tarde —en las décadas de 1930 y 1940— como fruto de los estudios de trasplantes entre embriones de edades y especies diferentes. Estos experimentos llevaron a muchos investigadores a concentrar su atención en la compleja interacción entre los tejidos inductores y los inducidos. Partiendo de los propios escritos de Spemann, jóvenes biólogos del desarrollo, como Paul Weiss (1898) comenzaron a considerar los tejidos "organizador" y "organizado" como partes de un "campo morfogenéti-

co" y, desde este punto de vista, trataron de desarrollar una teoría de campo para la biología no desemejante de la que estaba comenzando a surgir, hacia el mismo tiempo, en las ciencias físicas. La teoría de campo en la embriología fue un intento de idear algunas maneras de comprender las interacciones plásticas, multidimensionales que parecían caracterizar, así en el tiempo como en el espacio, a los procesos de crecimiento autorregulado y diferenciación típicos del desarrollo embrionario.

En fecha temprana de sus investigaciones, Spemann y sus discípulos se habían percatado de que los embriones parecían estar organizados en regiones, o zonas geográficas, que funcionan como un todo, integrado para producir estructuras particulares o grupos de estructuras. Estas regiones, caracterizadas por una considerable flexibilidad y capacidad, de autorregulación, son lo que Spemann, Weiss y otros llegaron a considerar "campos" dentro de los cuales actúan determinadas fuerzas para producir un particular conjunto unificado de estructuras. La teoría de campo fue por muchos conceptos semejante a la sugerencia de Driesch (1891) de que todo el embrión es un "sistema armonioso equipotencial", que se ajusta a los efectos de las modificaciones externas y se repara a sí mismo de las consecuencias de estas últimas.

Un caso sencillo nos mostrará la manera como la teoría de campo se aplicó a los procesos diferenciadores. Recuérdese que Spemann y Mangold habían mostrado, a principios de la década de 1920, que la lente del ojo se desarrolla desde el ectodermo que entra en contacto directo con el tejido que recubre a la copa óptica. Si se extirpa el presunto tejido de la lente (ectodermo que se convertiría en lente si se le dejase en su lugar) de un embrión de anfibio poco desarrollado (en una etapa posterior a la de la gástrula pero bastante antes de que aparezcan las estructuras normales del ojo), ¡la lente aún se desarrolla! El tejido ectodérmico circundante se desplaza para cerrar la herida y, al hacerlo, entra en contacto con la copa óptica subyacente. Se dan de nuevo las

condiciones para la inducción y se forma la lente. Células ectodérmicas que jamás hubiesen formado una lente en circunstancias comunes lo hacen después de la operación porque forman parte del *campo de la lente*. El campo es la región dentro de la cual son posibles tales respuestas de ajuste al medio. El campo de la lente es mucho mayor que el grupo de células que normalmente forman la lente misma; se extiende hasta todo el tejido ectodérmico que puede intervenir en la formación de la lente si se extirpan las células originales. Los campos son regiones o zonas de tejidos que pueden reajustarse en sí mismas al cambio de circunstancias. Según la teoría del campo, el embrión en desarrollo está constituido por muchos de dichos campos, que a menudo se traslapan unos a otros y van cambiando con el tiempo, a medida que crece el embrión. El concepto *campo* destacó la enorme flexibilidad del embrión para reajustarse a sí mismo continuamente, cosa difícil de explicar con modelos mecanicistas y químicos simples.

La teoría del campo ha ejercido gran influencia, por haber ayudado a los embriólogos a comprender tales fenómenos complejos. Muchos embriólogos de nuestros días afirman que, no obstante su vaguedad, el enfoque del campo ha sido una de las influencias más importantes en su concepción de las complejas interrelaciones que tienen que ver con la diferenciación. La teoría del campo se halla muy lejos del concepto *influencias rígidas inductivas* que se trasmitían, en una jerarquía semejante a la militar, hasta el embrión. Destaca la integridad de determinadas regiones al llevar a cabo su proceso de diferenciación. No obstante, a pesar de su valor, que aún persiste, al pintarnos el cuadro de las complejidades del desarrollo embrionario, la teoría del campo no dio virtualmente ninguna dirección específica a la investigación sobre el problema de cómo es iniciada o mantenida exactamente la diferenciación. Fue la extensión lógica y quizá final que se le podía dar a la cara holística del trabajo de Spemann.

Los estudios de Spemann sobre la diferenciación se llevaron a cabo sobre todo en el nivel supracelular, lo que constituyó una notable divergencia respecto de las etapas anteriores de la tradición de la *Entwicklungsmechanik*. Sin embargo, la mecánica del desarrollo, según se fue concibiendo en la obra de Roux, Driesch, el joven Morgan, Jacques Loeb, E. B. Wilson y otros tenía como mira, en gran parte, el nivel celular. Con su fuerte predilección mecanicista, fue natural que estos investigadores hayan dirigido la luz de los métodos de la *Entwicklungsmechanik* sobre los acontecimientos intracelulares. Las teorías de Roux, Driesch y Weismann versaban sobre la forma como los factores hereditarios se dividían entre las células durante la embriogénesis. De modo semejante, los tempranos experimentos de Loeb, Wilson, Morgan o Conklin se ocuparon del estudio de huevos, núcleos o cromosomas. Se reconocía que las células eran parte de tejidos, y éstos, partes de órganos, pero las preguntas formuladas guardaban relación con lo que ocurría en el interior de las células. La obra monumental de Wilson, titulada *The Cell in Development and Inheritance* (primera edición, 1896; segunda edición, 1900) es un testamento elocuente tanto del interés dominante como del elevado nivel de realización alcanzado en el estudio de las células (citología) a comienzos de la década de 1900. La obra de Wilson, como casi ninguna otra, fue el epítome de la importancia que estaban comenzando a dar los biólogos a la célula como unidad fundamental de la fisiología, la genética, el desarrollo y aun la evolución. La *Entwicklungsmechanik* surgió en un ambiente en que a las células se las consideraba como las unidades básicas en las que se localizaban todos los fenómenos vivos. Los primeros embriólogos experimentales fueron citólogos y la célula que más estudiaron fue el huevo (fecundado o no) y los primeros blastómeros, en los que creían que ya estaba trazado el proceso diferenciador y, en cierto sentido, determinado.

La obra de Spemann tomó el método de la experimentación de la *Entwicklungsmechanik* y lo utilizó para el estudio en el nivel supracelular, el nivel de los tejidos y los órganos. Aun cuando

hizo también algunos experimentos con el huevo fecundado y las etapas iniciales del crecimiento embrionario, su obra principal la hizo con embriones de más edad y sobre la interacción entre grupos de células y tejidos. Utilizó los métodos clásicos de la embriología experimental, como la extirpación a edad temprana, para determinar los efectos que se podían producir en el embrión posterior, e inventó métodos nuevos, como el trasplante entre embriones, para investigar el proceso de diferenciación. Las preguntas que Spemann formuló alejaron la embriología de la célula singular, cuyas técnicas de análisis bioquímico eran lo suficientemente imperfectas como para proporcionar respuestas acerca de la diferenciación y la llevó hasta el nivel de las interacciones de los tejidos, donde los métodos experimentales podían utilizarse con éxito notable. Por supuesto, Spemann creía que la diferenciación ocurría finalmente en el nivel celular, pero sabía que no podrían obtenerse respuestas acerca de la forma como se desencadenaba el proceso, o de qué manera se efectuaba con tan grande regularidad y precisión, estudiando sólo el huevo fecundado o los primeros blastómeros. Al igual que Morgan y su grupo, que reconocían la importancia de los temas acerca de la función de los genes, pero siguieron formulando otras clases de preguntas porque se las podía contestar más fácilmente, Spemann sabía lo que debía preguntarle al embrión y cómo idear técnicas para hallar la respuesta.

Sin embargo, volviendo a nuestro punto inicial, tenemos que preguntarnos cómo se realizó la convergencia de las disciplinas que giraban supuestamente en torno de la embriología y la genética. La fusión fue primero más conceptual que experimental, pero esta vez el aspecto experimental se volvió más posible también. El conocimiento de la genética mendeliana clásica dispensó a los embriólogos de la necesidad de tomar en cuenta la teoría del mosaico de Roux, destacando que el problema de la diferenciación era un problema de actividad diferencial de los genes. Genetistas fisiológicos como Goldschmidt se pusieron a buscar nuevamente la explicitación del vínculo entre el gen y el carác-

ter expresado. En gran parte fueron puras especulaciones, no obstante muchos biólogos se convencieron de que la acción de los genes tenía una base bioquímica, la cual, de ser entendida, daría la clave para descifrar el misterio de la diferenciación. Tan vívido era el concepto de una síntesis presente o inminente que Morgan escribió un libro, en 1934, titulado *Embryology and Genetics,* dedicado a mostrar que "la historia de la genética se ha entretejido tanto con la de la embriología experimental que ahora podemos decir que las dos cuentan una misma historia". Luego de bosquejar los acontecimientos primordiales en la maduración del huevo y el espermatozoide, así como de la estructura cromosómica, Morgan planteó el problema principal del día: ¿cómo es que genes diferentes parecen actuar en momentos distintos durante el desarrollo, de manera que unas células se diferencian en una dirección en tanto que otras lo hacen en una dirección diferente? Su respuesta no fue más que una especulación, un retorno a la antigua idea de que diferencias regionales iniciales en el citoplasma del huevo debían constituir el disparador diferencial para la acción de los genes. Al final, Morgan no logró explicitar la síntesis, puesto que no existían entonces técnicas para el estudio de tales problemas en el nivel de la célula o de la molécula, en que tenían que estudiarse. Un colega le había contado a Morgan su decepción de que *Embryology and Genetics* no hiciese explícita y concreta la relación entre la genética mendeliana y el mecanismo de la diferenciación. Se dice que Morgan le replicó: "Hice precisamente lo que indica el título de este libro. ¡Hablé de embriología *y* hablé de genética!" Tal era el grado de síntesis posible en el nivel experimental hacia 1934. En el nivel conceptual, sin embargo, la síntesis se estaba haciendo más clara e inminente a medida que fue pasando el tiempo.

Finalmente, las respuestas al problema de la diferenciación habrían de obtenerse en los niveles celular y subcelular, especialmente durante las décadas de 1950 y 1960. Dos razones principales explican el retorno al nivel celular de investigación en estos años recientes. Una es que el trabajo en el nivel supracelular, sin

exceptuar las teorías del organizador y del campo, no obstante lo valiosas que habían sido en algunos respectos, no proporcionó respuestas directas, o siquiera caminos, para la realización de nuevas investigaciones. Otra es que el desarrollo de técnicas nuevas, como las de los rastreadores radiactivos, la electroforesis y la cromatografía (para aislar e identificar los componentes químicos de las células) y de la microcirugía (para trasplantar fragmentos de núcleos o de citoplasma), permitieron la realización de experimentos en una sola célula (célula huevo o célula embrionaria) acerca de los cuales Spemann o Morgan sólo pudieron especular. Con técnicas como la microcirugía, por ejemplo, Robert Briggs y Thomas King, en los Estados Unidos, y John Gurdon en Inglaterra, a mediados y a fines de la década de 1950, trataron de determinar si los núcleos de las células embrionarias estaban reversible o irreversiblemente restringidos en sus potencialidades durante la diferenciación normal. Su método fundamental consistió en extirpar el núcleo del huevo no fecundado de una especie de anfibio y sustituirlo por un núcleo fecundado, o por un núcleo de algún tipo de célula adulta de la misma especie o de una especie distinta, y observar el estado de diferenciación a que podría llegar el nuevo embrión y las clases de anormalidades, en caso de que se produjesen, que aparecieran. Además, Gurdon y otros comenzaron a examinar los cambios moleculares —especialmente, en el ácido ribonucleico— durante el desarrollo temprano para determinar la manera como el proceso de diferenciación podía estar relacionado con la actividad de los genes.

El retorno a la investigación celular en las décadas de 1950 y 1960 no fue un regreso al mecanicismo supersimplificado de los antiguos días de la *Entwicklungsmechanik*. El papel desempeñado por la célula durante el desarrollo se había hecho ahora visible contra un fondo de interacciones de los tejidos altamente complicadas, las cuales indicaban que la diferenciación no era el resultado del funcionamiento de un mecanismo singular, que actuaba en todo momento y en todas las partes del embrión. La síntesis plena de la embriología y la genética no podía producirse

antes de que la revolución ocurrida en el campo de la biología molecular en las décadas de 1950 y 1960 aportase nuevas técnicas y nuevos conceptos en el nivel bioquímico para comprender la manera como los genes ejercen sus efectos. Indudablemente, una de las grandes innovaciones de las décadas de 1950 y 1960 fue el uso de organismos sencillísimos —en muchos casos, de bacterias y otros protistas cuya naturaleza unicelular significó que los problemas del desarrollo eran en gran medida cambios en las cantidades bioquímicas (la aparición o desaparición de algunas proteínas, o de tipos de ácido ribonucleico)—. Nuevas técnicas permitieron investigar tales cambios del desarrollo con precisión y cuantitativamente en el nivel celular.

Los primeros pasos hacia una genética de la población

Durante el mismo periodo en que los embriólogos trataban de poner a su disciplina de acuerdo con los métodos modernos de la bioquímica y de la citología, un grupo de biólogos jóvenes se esforzaba por relacionar la teoría evolucionista de la escuela neodarwinista con los nuevos conceptos de la genética mendeliana y de la historia natural clásica. En la realización de la síntesis evolutiva, quienes trataron de efectuarla corrieron con mejor suerte que los embriólogos por muchos conceptos. Los adelantos realizados por la genética mendeliana tenían una utilización más directa y obvia en el campo de la evolución que en el de la embriología. Los métodos nuevos que necesitaban los evolucionistas para utilizar la genética mendeliana en la teoría darwiniana (matemáticos) estaban más desarrollados ya en la década de 1930 que las técnicas bioquímicas y de otra índole que necesitaban los embriólogos para relacionar el mendelismo y la fisiología celular con los fenómenos de la inducción o del organizador.

Sin embargo, la unificación de las teorías evolutiva y genética tuvo que superar cierto número de obstáculos, que hicieron vacilante y paulatina su realización. Muchos de éstos fueron específicos; por ejemplo, el antagonismo residual del siglo anterior entre los naturalistas de campo y los experimentadores de laboratorio, o el constante debate entre los biometristas y los mendelianos acerca de si las variaciones continuas o las discontinuas eran la materia bruta de la evolución. No obstante lo grandes que parecían ser estos obstáculos, había otro más elevado y fundamental aún, y era el de la tendencia, de parte tanto de los naturalistas como de los experimentadores de laboratorio, a concebir la especie en términos de tipos individuales y, por consi-

guiente, a concebir la evolución como un cambio en los individuos y no como cambio en las poblaciones.

Decisivo para el desarrollo de un enfoque de poblaciones a la evolución fue la fusión de los conceptos genéticos con los datos de campo de la historia natural. Esto fue posible, en parte, gracias a una línea de pensamiento que redujo las poblaciones a su composición genética y a otra directriz que encontró los medios matemáticos de predecir la manera como las frecuencias genéticas cambiarían bajo determinadas circunstancias ambientales y presiones selectivas. Estos dos enfoques contaron con el auxilio de los intentos de formulación de nuevos conceptos de la sistemática —de lo que realmente era una especie— que comenzaron a descollar (al menos entre algunos investigadores) hacia fines de siglo. Aun cuando el nuevo concepto *especie* no alcanzó su pleno o muy ampliamente difundido desarrollo hasta bien entrada la década de 1940, la síntesis entre evolución y genética había dado sus primeros grandes pasos varias décadas antes.

Hemos visto que, en 1900, la teoría darwiniana no estaba completa en su comprensión de varios puntos: *1)* el origen de las variaciones; *2)* cuáles tipos de variación eran heredables y cuáles no; *3)* el papel desempeñado por el aislamiento; *4)* el papel desempeñado por la selección, y *5)* la naturaleza de la especie ¿era una unidad real de la naturaleza, o sólo una división arbitraria realizada por el hombre? El estímulo para fusionar la teoría evolutiva con otras ramas de la biología en las décadas de 1920 y 1930 fue resultado del vigoroso deseo, experimentado por numerosos investigadores, de llenar estas lagunas y completar desde el punto de vista lógico la teoría de la selección natural. Aun entre los darwinianos muchos puntos no podían establecerse, salvo en términos por demás cualitativos. Los darwinianos convencidos no sabían cómo demostrar la necesidad de la evolución a partir del mecanismo de la variación y la selección. Sabían que estaban en lo cierto, pero eran incapaces de convencer a los que *sentían* que andaban equivocados.

Por sí mismo, el movimiento biométrico jamás podría haber llevado hasta la formulación de una concepción sintética de la evolución. A causa de su fidelidad a las viejas leyes de la regresión filial o de la herencia ancestral, los biometristas no podían entender de qué manera podían persistir las variaciones en una población sin "empantanarse", y como rechazaban el mendelismo, por considerar que sostenía una herencia "particulada" y discontinua, se cerraron las puertas a cualquier nueva comprensión del origen o trasmisión de las variaciones. La genética mendeliana se prestaba perfectamente bien al tratamiento estadístico a nivel de poblaciones, pero los biometristas no supieron realizar la transición entre el gen mendeliano y la variación darwiniana. Lo que aportaron los biometristas fue una *manera estadística* de pensar, un modo de enfocar los problemas de la herencia en grandes *poblaciones*. A pesar de todo, sin embargo, su enfoque fue un enfoque *poblacional* a los problemas de la herencia. Esta manera de ver las cosas fue adoptada por muchos investigadores, situados lo mismo dentro que fuera del campo estricto de la biometría. En Inglaterra, condicionó el pensamiento biológico de toda una generación de trabajadores más jóvenes, como J. B. S. Haldane o R. A. Fisher, que más tarde hicieron grandes contribuciones a la síntesis de la evolución, la historia natural y la genética.

Algunas de las primeras utilizaciones del pensamiento estadístico para el tratamiento de problemas de población se desprendieron del trabajo original de Mendel. En su trabajo de 1866 Mendel señaló que una de las consecuencias automáticas de la segregación en organismos que se autofecundaban (como los chícharos o guisantes) sería una disminución ordenada y previsible de la proporción de formas impuras o mixtas (llamadas *heterocigotos* en la terminología posterior) en generaciones sucesivas a partir de una cruza entre dos formas iniciales puras (llamadas más tarde *homocigotos*). Entonces, según esta teoría, la cría sin mezcla (cruzas entre hermanos y hermanas) daría como resultado la reversión gradual de la población de vástagos hasta los ti-

pos originales (homocigóticos). El rasgo fundamental de esta generalización fue que especificaba las condiciones de la crianza: cuando la cría sin mezcla es la regla (apareamiento no aleatorio), tendremos que esperar una disminución de la frecuencia de los heterocigotos.

Poco después del redescubrimiento de Mendel, sin embargo, varios otros investigadores vieron la otra cara de la moneda. Si la proporción de heterocigotos tenía que disminuir durante la cruza sin mezcla, entonces tendría que mantenerse constante en caso de entrecruzamiento, es decir, si el apareamiento era al azar. Ya estaba en el aire la idea de que se establecería un "equilibrio" en cualquier población en la que el apareamiento no se restringiese. A esta generalización le dieron un tratamiento matemático completo un matemático de Cambridge, G. H. Hardy (1877-1947) en 1908, y con entera independencia de éste un médico de Stuttgart, Wilhelm Weinberg (1862-1937), en el mismo año.

Lo que Hardy, Weinberg y otros señalaron fue que la proporción 1:2:1 de Mendel (o cualquier otra proporción, por lo demás) sería estable de una generación a la siguiente en condiciones de cruza al azar y que esto podía expresarse como la expansión del binomio algebraico.[1] Así pues, cualesquiera que fuesen las frecuencias originales de dos (o más) alelos en una población, al principio, estas frecuencias se mantendrían en generaciones sucesivas. La proporción real 1:2:1 representaba sólo una de un número infinito de posibles frecuencias de genes en una población, ya que la frecuencia estaba por lo común determinada en cualquier población y en un tiempo dado por toda una variedad de circunstancias, algunas de las cuales serían puramente accidentales.

Aunque no llamó mucho la atención a principios de la década de 1900, el concepto Hardy-Weinberg fue la expresión cuantitativa de una comprensión más general que se manifestaba de manera cualitativa entre muchos de los geneticistas de las primeras dos décadas del siglo xx: que las frecuencias o proporciones de

genes se mantendrían constantes por su propia decisión de una generación a la siguiente a menos de que recibieran influencias externas, como las de la selección o el apareamiento al azar. Más importante es el hecho de que, para llegar a tal conclusión, fue necesario comenzar a pensar acerca de la herencia en términos de poblaciones y no sólo de individuos. El movimiento de los biometristas había contribuido a que los geneticistas se diesen cuenta de esto, al crear un ambiente en el que el pensamiento estadístico acerca de la herencia se había convertido en un enfoque aceptado, aunque no practicado frecuentemente, entre muchos biólogos. Los biometristas y los que aceptaban el concepto de Hardy-Weinberg utilizaban por igual el pensamiento estadístico y poblacional para estudiar los problemas de la herencia. Sin embargo, diferían en su uso de la genética mendeliana y de los datos procedentes de las poblaciones naturales. Los biometristas estudiaban las poblaciones naturales (sin exceptuar las humanas), pero eran no mendelianos. Hardy, Weinberg y otros eran mendelianos, pero no estudiaban las poblaciones naturales.

La genética mendeliana y el estudio de las poblaciones naturales

Cuando H. J. Müller viajó a la entonces Unión Soviética,* en 1922, quiso informarse del nuevo experimento socialista que se estaba realizando allí. Llevaba consigo no sólo un sentimiento profundamente arraigado de la validez del movimiento comunista sino también varias cepas de una línea pura de *Drosophila* que hasta entonces no se habían podido encontrar en la ex Unión Soviética. Sin embargo, el legado que Müller dejó tras de sí, al cabo de varios meses de estancia, fue algo más que unas cuantas botellitas con moscas de genealogía detallada. Trasmitió a sus colegas rusos su enorme interés por la nueva teoría cromosómica mendeliana, que había contribuido a formar. Debió haberles trasmitido también su propia preocupación por las relaciones entre la nueva genética y la evolución; de todos los que for-

maron el grupo de Morgan, Müller fue el que, desde un principio, se sintió más intrigado por la herencia y su relación con la teoría de la evolución.

El mensaje de Müller no cayó en oídos sordos. Rusia contaba con una larga tradición de trabajo de campo en la esfera de la historia natural. Por carecer de vigorosas escuelas biometristas, neolamarckianas o incluso mendelianas antes de la revolución, no existía mucha de la oposición a los fines y métodos de la historia natural que se había formado en Occidente hacia fines de siglo. Por eso, los trabajadores jóvenes a quienes habló Müller no se inclinaban, como los de los Estados Unidos, Inglaterra o Alemania, a rechazar el estudio de la evolución por considerarla como ciencia poco rigurosa o especulativa. Al mismo tiempo, los rusos fueron cautivados inmediatamente por los métodos, técnicas y conclusiones de la escuela de Morgan y quizá por la influencia personal de Müller, así como por otras razones, no descubrieron incompatibilidad entre el mendelismo y el darwinismo. En ningún otro país, en aquel tiempo (la década de 1920) los biólogos destacados aceptaron completamente, como norma, estos dos campos.[2]

Entre los biólogos rusos más receptivos del estímulo de Müller figuraron Sergei S. Chetverikov (1880-1959) y sus discípulos D. D. Romashov (¿1906?-1965) y N. P. Dubinin (1907-[1998]). Entre 1920 y mediados de la década de 1930 sus trabajos pusieron los fundamentos para la aplicación de la genética mendeliana a las propiedades hereditarias de las poblaciones naturales a lo largo de numerosas generaciones. Idearon sencillos modelos matemáticos y experimentales cuya validez comprobaron con poblaciones de campo o de laboratorio.

Chetverikov, que había sido formado como sistemático, se interesó tempranamente en los problemas en gran escala de la evolución hacia los cuales la taxonomía supuestamente (aunque con muy poca frecuencia) conduce. Su lectura de la bibliografía sobre evolución lo puso en contacto con la obra de numerosos

neodarwinianos y en particular con los escritos de John T. Gulick (1832-1923), el misionero y naturalista inglés. Gulick había estudiado poblaciones de caracoles de tierra en Hawaii y concebido una idea evolutiva del aislamiento geográfico que interesó mucho a Chetverikov (aunque en la actualidad ha sido rechazado). De estas lecturas y de sus propios estudios de las poblaciones de mariposas, Chetverikov derivó un interés por la dinámica de poblaciones de insectos. Le llamaba la atención particularmente el significado para la evolución de las *oleadas de población,* aumentos y disminuciones drásticos de las cifras de población, tema sobre el que ya había escrito durante su docencia en la Universidad Femenina de Moscú, antes de la revolución. Después de la visita de Müller, en su calidad de miembro del personal docente de la Universidad de Moscú recientemente formada, Chetverikov se interesó en los problemas del origen de las variaciones en las poblaciones naturales y de la relación entre el tamaño de una población y su potencial evolutivo.

De sus observaciones de las poblaciones naturales Chetverikov sacó la conclusión de que todas las poblaciones exhiben una gran cantidad de "variabilidad críptica", o no vista, que debía tener consecuencias enormes para la evolución. Estas variaciones eran recesivas (por lo que no se descubrían fácilmente) y en muchos casos letales (serían causa de muerte al aparecer en forma pura u homocigótica). Era de esperarse que la proporción (frecuencia) de estos genes recesivos se mantuviese constante también de generación en generación, de acuerdo con las expectativas de Hardy-Weinberg, a menos de que los homocigotos fuesen eliminados por selección. Junto con sus discípulos, Chetverikov trató de someter a prueba este razonamiento durante el verano de 1925 mediante el análisis genético de una población natural de *Drosophila* (de los alrededores de Moscú). Mediante la cruza de moscas silvestres con moscas de constitución genética conocida (de las cepas que llevó Müller) y con otras pruebas, Chetverikov mostró que, en una población de 239 moscas, se habían descubierto por lo menos 32 rasgos recesivos encubiertos

(y que quizá había muchos más, que pura y simplemente no se habían descubierto).

En un artículo publicado en 1926, titulado "Sobre algunos rasgos del proceso evolutivo desde el punto de vista de la genética moderna", Chetverikov calculó, mediante ecuaciones sencillas por él ideadas, para toda una variedad de frecuencias de genes, las probabilidades de que las variaciones recesivas apareciesen como homocigotos. Llegó a la conclusión de que cuanto más grande fuese la población, con menor probabilidad aparecería la variabilidad críptica, y que, cuanto más pequeña fuese la población, con mayor probabilidad aparecería. Por esta razón, habría de esperarse que la evolución apareciese con mayor rapidez en las poblaciones pequeñas que en las grandes. Al igual que Gulick, cuya obra tanto había influido en él, Chetverikov destacó la importancia del aislamiento, al producir grupos de población pequeños, como factor crítico de la evolución.

Dos de los discípulos de Chetverikov, D. D. Romashov y N. P. Dubinin, se pusieron a comprobar estas conclusiones mediante la aplicación de los principios de la probabilidad (a los que Chetverikov apenas había aludido) en modelos de poblaciones en diversas condiciones de tamaño, cantidad de variabilidad y diferentes frecuencias de genes. Con raro ingenio, Romashov y Dubinin concibieron un sistema modelo, al que llamaron *experimento de la urna,* que fue una de las aplicaciones más útiles e influyentes de los principios estadísticos al estudio de la genética de poblaciones de los últimos 50 años. Utilizando una gran urna en la que se podían colocar marcadores (por lo común, canicas) de dos o más colores diferentes, cada color representaba una de varias formas posibles para cualquier gen en particular, retiraron dos marcadores por vez, y cada marcador representó uno de los dos genes que los descendientes heredarían de cada progenitor. Encontraron que las proporciones de los diversos genotipos guardarán siempre una clara relación con la frecuencia de cada tipo de gen en la producción total de gametos de la generación

anterior. El modelo de la urna no sólo permitía una prueba experimental rigurosa de los conceptos de *equilibrio,* lo que era bastante sencillo, sino que hizo posible que Romashov y Dubinin probasen directamente los efectos de diversas condiciones iniciales (como la selección negativa o positiva, o apareamiento no aleatorio) en las frecuencias de genes de generaciones siguientes. El modelo de la urna se convirtió en prototipo del depósito de genes de la población en el que pueden realizarse todas las combinaciones de genes. Cuáles se realizasen era algo que dependía de las leyes de la probabilidad, a lo cual podía superponerse multitud de condiciones ambientales especiales.

Con los experimentos de la urna, Romashov y Dubinin corroboraron varias de las conclusiones de Chetverikov, sin exceptuar la aparente ventaja que tenían las poblaciones pequeñas para efectuar cambios significativos. Aun cuando otras consideraciones teóricas, destacadas claramente por R. S. Fisher varios años más tarde, produjeron la conclusión opuesta, lo importante es que los investigadores rusos utilizaron el enfoque cuantitativo y riguroso de la escuela mendeliana para ejecutar tareas de los estudios de campo de la historia natural. Además, en virtud de su hincapié en el depósito *(pool)* genético, trataron a las poblaciones no simplemente como organismos individuales sino estadísticamente como "conjuntos de genes". Galton, Pearson y los biometristas se habían visto obligados a utilizar sus estadísticas sólo con los fenotipos de una población, al no poder nunca separar los efectos hereditarios de los ambientales, por lo que tampoco pudieron determinar si se habían producido o no cambios evolutivos reales. Aun cuando no fuesen tan refinados matemáticamente como los biometristas o los posteriores geneticistas de poblaciones, Chetverikov y sus colaboradores abrieron una perspectiva totalmente nueva al estudio de la evolución.

La escuela rusa se desarrolló a grandes pasos durante las décadas de 1920 y comienzos de la de 1930. Además de Chetverikov, Romashov y Dubinin, otros geneticistas, evolucionistas y, en

grado más limitado, estadígrafos intervinieron todos en la determinación de la estructura genética de varias poblaciones de *Drosophila,* con fundamento en el muestreo estadístico y la construcción de modelos. El desarrollo de la biología de poblaciones, como campo específicamente ruso en ese tiempo, fue en parte resultado del impulso dado a los trabajos sobre genética por la visita de Müller, con su interés especial en la mutación y la evolución. Fue también resultado, en parte, de la decisión del entonces nuevo régimen soviético de fomentar la ciencia, y especialmente la biología, en los años posrevolucionarios inmediatos. Por ejemplo, cuando Kolstov paseó con Lenin durante el hambre de 1920 en Leningrado, Lenin le dijo, "el hambre que hay que prevenir es la siguiente y el momento de comenzar a hacerlo es ahora mismo". En consecuencia, se destinaron fondos de urgencia, en parte, para construir un instituto de botánica aplicada, y en parte para levantar más tarde el Instituto de Genética Animal de Moscú. En aquellos años, los soviéticos tenían en alta estima la nueva biología, es decir, la genética y su relación con la teoría evolucionista.

Por consiguiente, resulta particularmente escandalosa la denuncia de la genética mendeliana y de la teoría cromosómica de la herencia por T. D. Lysenko (1898-[1976]) y sus seguidores, con todo el respaldo ideológico de Stalin y del Comité Central del Partido Comunista de la Unión Soviética. Lysenko se convirtió en el principal exponente de un renaciente interés en la herencia neolamarckiana (la influencia del ambiente sobre la herencia), la cual utilizó como base para un programa extensivo y finalmente válido de crianza de especies vegetales. Lysenko afirmó que el neolamarckismo, por su insistencia en el condicionamiento ambiental como rasgo determinante del desarrollo de un organismo (en contraposición a la herencia), era más compatible con la filosofía del materialismo que el "idealismo" de la escuela de Morgan. Lysenko se ganó la confianza de Stalin y eliminó efectivamente, o relegó a la clandestinidad, a gran parte de las investigaciones mendelianas en los territorios de la Unión Sovié-

tica, desde mediados de la década de 1940 hasta mediados de la de 1950.

No caben mayores dudas de que las doctrinas reales de Lysenko, en su relación con los conceptos *especie, selección* y la influencia del ambiente en el plasma germinal, se basaban en mucha ignorancia, pocos datos y muchas especulaciones. Estas ideas habían caído en descrédito fuera de la Unión Soviética desde mediados o fines de la década de 1930. Esto hace que resulte tanto más curiosa la enorme influencia del punto de vista de Lysenko en los años ya mencionados. Una parte importante de la explicación puede encontrarse en las circunstancias históricas de la Unión Soviética durante el periodo precedente a la elevación de Lysenko a la fama y durante los años que ésta duró. Los daños causados por la revolución de 1917, superpuestos a los de la primera Guerra Mundial, dejaron a Rusia en una situación caótica y económicamente insegura.

Especialmente difícil de resolver, a principios de la década de 1920, fue el problema del hambre generalizada. A consecuencia de los trastornos sociales que generó la revolución, la producción agrícola había bajado. Para agravar las cosas, muchos terratenientes y aristócratas, antes de huir del país, habían quemado sus cosechas y dado muerte a sus animales, antes que permitir su confiscación y uso por las masas. Además, una gran sequía que se abatió de 1921 a 1922 puso a muchas personas al borde de la muerte por hambre, lo que convenció a Lenin y a otros dirigentes soviéticos de que la planeación agrícola tenía que reorganizarse inmediatamente para evitar que el hambre generalizada, amenaza nunca bastante remota en la historia rusa, siguiese asomando su cabeza en las décadas venideras.

Por estas razones, durante el gobierno de Lenin se puso muchísimo interés en la agricultura científica y en los programas racionales de mejoramiento de la producción agrícola. A fines de la década de 1920, Michurin y su seguidor, Lysenko, trazaron un programa que, luego de rechazar los métodos lentos y penosos

de los criadores ortodoxos, a saber, los de la selección, como manera de mejorar las cepas, ofrecía obtener resultados rápidos mediante la exposición de los organismos a la acción directa del ambiente. Biólogos académicos se dieron cuenta de las dificultades que encerraba esta proposición y sugirieron que se tratase de alcanzar los fines agrícolas por los caminos de la investigación pura ejemplificados por la genética mendeliana. Aun cuando los biólogos académicos tenían razón, a la larga, era difícil que alguien se convenciese, en aquel tiempo, de cómo el empleo de recursos inmensos para el estudio del color de los ojos o de la forma de las alas en la diminuta mosca de la fruta podría contribuir a resolver el apremiante problema del hambre generalizada y recurrente. Lysenko y los dirigentes políticos que lo respaldaron cometieron el error de ponerse a buscar un atajo conducente al mejoramiento de las cosechas. Los biólogos académicos, por otra parte, se equivocaron al mantener su trabajo alejado de los problemas muy reales y humanos a que se enfrentaba la sociedad de aquel tiempo. Es importante recordar que los dirigentes rusos, acosados por todas partes por tantos problemas, no podían menos de dar una oportunidad de demostrar su valor a los programas de Michurin y Lysenko. Donde cometieron su más grave error fue en no analizar sus propios resultados con cuidado suficiente y no solicitar el consejo o bien de los campesinos, que trabajaban realmente con los métodos de Lysenko en el campo, o de los geneticistas académicos, que estaban enterados de los principios de la herencia y la selección.

Los avances realizados por Chetverikov, Dubinin, Romashov y otros investigadores rusos en el campo de la genética de poblaciones durante la década de 1920 no se perdieron para la posteridad, a pesar de todo. Sus ideas se encontraban en la bibliografía correspondiente y Theodosius Dobzhansky (1900-1975), discípulo de Chetverikov, se llevó consigo el enfoque poblacional ruso cuando emigró de Rusia y se fue a trabajar en el laboratorio de Morgan, de la Universidad de Columbia, en 1927. El interés y la influencia de Dobzhansky, que comentaremos más adelante,

no fue el punto de partida inmediato para la teoría sintética de la evolución, aun cuando su obra se convirtió en componente importante de esa síntesis en la década de 1940. El paso siguiente lo dio un grupo de geneticistas matemáticos en Inglaterra, y veremos ahora su trabajo.

La teoría sintética de la selección natural

La escuela biometrista de Galton y Pearson había dirigido el pensamiento matemático y estadístico sobre el problema de la herencia y tendido, de tal manera, el puente entre la herencia de los individuos y la de las poblaciones. La escuela rusa de Chetverikov había utilizado la genética mendeliana para el estudio del problema de la herencia en poblaciones naturales. Estas dos síntesis separadas fueron reunidas principalmente mediante el trabajo de R. A. Fisher (1890-1962) y de J. B. S. Haldane (1892-1964) en Inglaterra y de Sewall Wright (1889-[1988]) en los Estados Unidos. Estos hombres aumentaron la matematización de la genética de poblaciones al introducir nuevos conceptos estadísticos en el tratamiento de factores como la cría sin cruza, la variación, el enlazamiento y las interacciones múltiples. De este modo pudieron tratar los cambios de frecuencia genética de una generación a otra más rigurosamente que Chetverikov y sus discípulos. La razón de esto fue bien sencilla. Al igual que los sistemas de equilibrio multifactorial de Henderson, la dinámica de poblaciones comprendía la interacción de cierto número de componentes. En ambos casos fue preciso idear nuevos métodos para tratar la interacción de estos numerosos componentes de manera simultánea. Para Henderson, fue el nomograma, mientras que para los genetistas de poblaciones fueron las técnicas estadísticas y matemáticas, que heredaron de la estadística tradicional o que inventaron por su parte para tratar las situaciones por demás especiales con que se encontraron. Por medio de estos

nuevos enfoques, se vio que estaban relacionados entre sí múltiples fenómenos, que antes se habían mantenido separados.

Haldane, Fisher y Wright trabajaron con alguna independencia recíproca y conforme a directrices ligeramente diferentes. Los tres estaban interesados en mostrar cuantitativamente la manera en que debería operar la selección natural en cierto número de circunstancias ambientales, pero se acercaron al problema desde ángulos distintos y con pericias personales diferentes. Fisher fue el más refinado e ingenioso matemáticamente, ya que había estudiado estadística y biometría en el Gonville and Caius College de la Universidad de Cambridge (1910-1913). Imbuido en la tradición biometrista, Fisher era el que tenía menos conocimientos formales o sistemáticos de la biología. Su aportación a la teoría sintética, como era de esperarse, fue la más teórica y abstracta.

Desde un principio, J. B. S. Haldane se mostró más orientado y preparado biológicamente, pues estudió matemáticas, bioquímica, genética y fisiología con la misma facilidad. Hijo de un fisiólogo de Oxford, John Scott Haldane (1860-1936) se interesó pronto en la bioquímica, fue "lector" de bioquímica en Cambridge y más tarde profesor de genética y biometría en el University College de Londres. El trabajo de Haldane sobre genética de poblaciones combinó un enfoque matemático de las poblaciones con un interés específico por los problemas de la genética, como el de la naturaleza y origen de la dominancia o el de los factores que influyen en la aptitud de los genes.

De estos tres genetistas de poblaciones, Sewall Wright fue el que recibió la preparación más conforme a la tradición. Bajo la dirección de W. E. Castle, en Harvard, había estudiado originalmente la genética de la coloración del pelaje y su relación con la bioquímica de los pigmentos en los mamíferos. Castle le había dado a conocer tanto la importancia de la genética mendeliana como los efectos genéticos de la selección sobre los fenotipos de la población. Desde un principio se le hizo ver a Wright la com-

patibilidad entre las teorías mendeliana y darwiniana. El conocimiento de ambas le fue útil en su calidad de "criador" en jefe de animales del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (1915-1925). Cuando abandonó el servicio del gobierno fue profesor en las universidades de Chicago y de Wisconsin. Como no había recibido mayor preparación matemática, lo que Wright llegó a conocer de este campo fue virtualmente por sí mismo. Lo que más le llamó la atención en el campo de la genética de poblaciones fue la determinación cuantitativa pormenorizada de los factores que alteraban el equilibrio genético. Así pues, concentró sus investigaciones sobre el problema de la estructura de la población (tamaño y desarrollo geográfico) y su influencia en el cambio evolutivo.

Queda realmente fuera de los alcances de esta obra trazar los vericuetos históricos en que nos tendríamos que meter para saber, de entre estos tres investigadores, Haldane, Fisher y Wright, quién tuvo las primeras ideas, o influyó en los demás o recibió su influencia, etc. Mejor será tratar la teoría sintética de la selección natural como una totalidad y mostrar simplemente las diferentes concepciones que cada uno de estos hombres aportaron a ésta de manera independiente de la cronología. Lo único que se necesita es tener presente que los tres trabajaron hasta cierto punto (al menos a mediados y fines de la década de 1920) por su lado y que, en lo tocante a muchos puntos cada uno de ellos no estuvo de acuerdo con algunas de las conclusiones de los demás. Sin embargo, para lo que aquí nos interesa, trataremos su obra como un todo unificado.

La obra de Fisher, titulada *The Genetical Theory of Natural Selection,* publicada por vez primera en 1930, abarca trabajos que había realizado desde 1918. La mayoría de los historiadores piensa que esta obra puso los fundamentos de la genética de poblaciones y de sus relaciones con la teoría de la evolución. El título es significativo y de él podemos inferir cuáles fueron los fines de Fisher, así como las limitaciones que se impuso a sí mis-

mo. Con toda intención eligió relacionar la genética con el proceso de *selección* y no con el conjunto del proceso evolutivo. Eliminó de su construcción de un modelo a variables como la migración, el aislamiento, la recombinación genética y la interacción entre genes. Al poner atención a tales factores lo único que habría conseguido hubiese sido complicar inmensamente la tarea fundamental: forjar un modelo matemático riguroso para demostrar cómo la aptitud darwiniana estaba matemáticamente relacionada con el coeficiente de crecimiento de la población y el cambio en las frecuencias de los genes dentro de las poblaciones.

Fisher señaló que las estadísticas vitales de un organismo en relación con su ambiente nos proporcionan una manera de determinar el coeficiente de crecimiento relativo de una población (a lo que llamó *parámetro malthusiano del aumento de una población*). El parámetro malthusiano mide los valores reproductivos de los individuos en todas las edades o etapas de la historia de sus vidas y, por consiguiente, habríamos de esperar que fuese diferente para cada genotipo. El parámetro malthusiano nos da un índice de la aptitud de cada genotipo para sobrevivir en condiciones ambientales específicas. Utilizando técnicas de muestreo y estadísticas ideadas por biometristas y actuarios, Fisher pudo mostrar la manera en que los datos de una población podrían darnos información acerca de la capacidad reproductiva de la población en el punto del tiempo en que se hubiese realizado el muestreo, o en otros puntos hipotéticos del tiempo en los que se especificasen parámetros biológicos y ambientales particulares. Pasó luego a definir lo que llamó *variancia genética,* expresión cuantitativa de la cantidad de variación que cualquier rasgo genético podría mostrar en una población, aparte de las fluctuaciones causadas por el ambiente. La variancia genética se determina para cualquier población muestreando esa población en toda una variedad de condiciones ambientales (estación diferente, momentos en el ciclo reproductivo, etc.). Toda medición singular de una población, por supuesto, será expresión no sólo de la variabilidad de los genes sino también de la recombinación genética y de las in-

fluencias ambientales. Pero toda una serie de muestras, tomadas de numerosas circunstancias ambientales, hace que sea posible, mediante el análisis estadístico de la variancia, distinguir la variabilidad verdaderamente genética de la variabilidad inducida por el ambiente. Fue éste un paso decisivo, porque le permitió a Fisher analizar los efectos de la selección sobre las variaciones mendelianas y proporcionó un modelo mediante el cual podían predecirse cuantitativamente los efectos de numerosas variables, sin exceptuar la cantidad de variación o el grado de selección. Mediante este análisis, Fisher pudo ocuparse sólo de las variaciones genéticamente determinadas en contraste con las inducidas por la combinación de lo genético y lo ambiental.

Posteriormente, relacionó su análisis de la variancia genética con el proceso de selección natural. El primer componente de este modelo fue la variación genética proveniente, en su casi totalidad según Fisher, de la mutación. Aprovechando los estudios realizados por Müller en la década de 1920, Fisher señaló que las mutaciones de una forma de gen a otra se producían en proporciones específicas, lo que ofrece una medición cuantitativa de la rapidez con que aparecen variaciones nuevas en una población. El segundo componente del modelo de Fisher fue la selección natural, los factores del ambiente que determinaban las posibilidades de que un gen o un grupo de genes se trasmitiesen (y en qué cantidades) a la generación siguiente (la llamada *aptitud del gen, o grupo de genes*). Había dos medidas de aptitud que podían utilizarse con poblaciones naturales. Una podía utilizarse con dos o más especies de poblaciones comparadas entre sí y se medía como un simple aumento del tamaño de una población respecto de otra. En el ambiente o ambientes particulares que se estén tomando en consideración, el grupo más apto es el que muestra un aumento relativo en el tamaño de su población. La otra medida de aptitud se utilizaba con individuos o genes particulares dentro de una sola población y se calculaba como el cambio en la frecuencia de genes a lo largo de generaciones sucesivas. La mayor

aptitud de un gen se expresaba como un incremento de su frecuencia.

Los modelos de Fisher estaban muy simplificados, pero en esto estribaba su importancia. Había separado con todo cuidado los hilos principales en la trama de la variación poblacional. Mostró que la gama de variabilidad observada en una población era resultado de la acción de tres factores distintos: el genético, el ambiental y los errores de muestreo del observador. Al proporcionarnos la manera de determinar los límites de los tres, mediante su análisis de la variancia genética, Fisher puso las herramientas de la biometría al servicio directo de la solución de los problemas de la genética mendeliana. Al poner todo su interés en mostrar cómo una variabilidad simple afectaba la aptitud del complejo genético constitutivo de un organismo en cualquier momento, puso los fundamentos para comprender cómo la selección natural cambia las frecuencias de los genes. Fue tarea de otros investigadores, especialmente de Haldane y Wright, estudiar otros factores más que intervienen en el proceso evolutivo en su conjunto. Fisher fue el primero en reconocer que sus modelos matemáticos no trataban de dar cuenta y razón de todo el proceso evolutivo. No obstante, fue un tratamiento matemático riguroso de varios de los factores primordiales y, sin su cuidadosa separación de la variación genética y las influencias ambientales o los errores de muestreo, habría sido imposible a los investigadores que vinieron después de él tratar rigurosamente las condiciones más complejas que, como es sabido, se dan en las poblaciones naturales.

Aun cuando había comenzado sus trabajos antes de que se publicase la *Genetical Theory* de Fisher (Haldane estaba familiarizado con gran parte de los primeros trabajos de Fisher y le debía a éste muchas de las herramientas estadísticas por él ideadas), Haldane quería tratar matemáticamente toda una variedad de factores que podían influir en la aptitud de los genes, según la había descrito Fisher. Entre estos factores figuraban la dominancia

completa o incompleta, el apareamiento selectivo en contraposición al aleatorio, y la autofecundación en comparación con la fecundación cruzada (en la que puede producirse el traslapamiento generacional). Haldane amplió el modelo matemático de Fisher al estudiar cierto número de condiciones específicas que Fisher, por motivos de simplicidad y claridad, había hecho a un lado con toda intención. No obstante, su tratamiento, como el de Fisher, fue también en gran medida biométrico y teórico. A los dos hombres les interesaron menos los datos de las poblaciones reales que la construcción de modelos de poblaciones en circunstancias específicas. Para ambos, las poblaciones eran abstracciones que debían describirse en términos de frecuencia de ciertos genotipos.

Algo diferente de los anteriores fue el trabajo de Sewall Wright. Como hizo su aparición en la escena de la población más tarde que Haldane y Fisher, pudo aprovechar gran parte de su trabajo inicial y dio testimonio personalmente de la importancia del pensamiento de Haldane para su propio interés creciente en la genética de poblaciones. Discípulo de Castle en los primeros años de la segunda década del siglo xx, Wright adquirió un interés tanto en la genética mendeliana como en la evolución por selección natural desde el punto de vista del laboratorio. Estaba bien preparado para comprender las relaciones entre mendelismo y darwinismo y para concebir estas relaciones en los términos concretos de las poblaciones reales.

El enfoque básico de Wright en la genética de poblaciones consistió en comenzar con una situación sencilla en la que el equilibrio genético persistía de una generación a la siguiente y ponerse luego a investigar los factores que podían alterar ese equilibrio. Al equilibrio se le podía dar un tratamiento matemático (como expansión del binomio; véase nota de p. 276) y los diversos factores capaces de afectar el equilibrio podrían medirse de acuerdo con el grado en que fuesen capaces de alterar la frecuencia de genes. Los factores que estudió Wright habían sido

objeto ya de la atención de los evolucionistas y de los estudiosos de las poblaciones naturales desde hacía mucho tiempo: mutación, selección y migración. Cada una de éstas, mostró, trastornaban el equilibrio genético y modificaban las frecuencias de genes en una u otra dirección. Sin embargo, más importante fue la concepción de Wright de que estos factores (y otros) no actuaban sobre genes singulares sino sobre grupos de genes. Los genes existían en un *milieu* que incluía no sólo los genes del mismo cromosoma sino todo el conjunto de genes del núcleo de la célula y, finalmente, de todo el organismo. Como escribió en 1929: "el coeficiente de selección del gen singular (es decir, su aptitud) tiene que ser la función de todo el sistema de frecuencia de genes" de la población de la que forma parte.

Wright vio el problema de la evolución en términos de factores equilibradores dentro del conjunto genético de toda la población. Para Wright una población era como un organismo viviente en el que todos los factores están estrechamente entretejidos e interdependientes. A partir de este estado básico de equilibrio, varios factores perturbadores (migración, aberraciones cromosómicas, catástrofes accidentales ocurridas a la población) podían causar cambios considerables y a menudo irreversibles en las frecuencias de genes. Estos cambios podían ser adaptativos o no adaptativos, según las circunstancias. Las poblaciones estables se hallaban normalmente bien adaptadas a su ambiente; lo cual quería decir que su conjunto genético se encontraba en alguna suerte de "cúspide adaptativa", como dijo Wright. La estabilidad en esta cúspide se había alcanzado mediante la acción de la selección sobre la estructura genética total de la población. Pero ninguna cúspide adaptativa era permanente. La introducción de nuevas variaciones en la población (por migración, mutación, recombinaciones, etc.) o los cambios en el ambiente podían incrementar las presiones selectivas sobre el conjunto total de genes (pero, claro está, más en unos genes específicos que en otros). Nuevos cambios en las frecuencias de determinados genes se

producirían y, con el tiempo, se llegaría a una nueva cúspide adaptativa.

Wright consideró que su concepto *equilibrio* era análogo al de *equilibrio fisiológico,* aun cuando reconoció que en los sistemas vivos el equilibrio se preserva por lo común a pesar de los cambios externos, mientras que en los sistemas evolutivos un equilibrio cede su lugar a otro cuando se modifican las condiciones externas (del ambiente) o las internas (genéticas). Como vimos en el capítulo IV, las ideas de equilibrio se abrieron camino en cierto número de campos de la biología en las décadas de 1920 y de 1930. Estas ideas tenían en común no sólo la noción de que la estabilidad podía ser mantenida por la interacción dinámica de cantidades continuamente cambiantes sino también un nuevo enfoque y una nueva metodología para describir y predecir cambios en sistemas interactuantes complejos. No se creía que fuese posible la estabilidad perfecta ni en los sistemas fisiológicos ni en los genéticos: los procesos sujetos a tal control dinámico oscilan continuamente en torno de valores medios. No obstante las diferencias obvias entre los conceptos genético y fisiológico de *equilibrio,* tienen algunos rasgos en común que indican los crecientes esfuerzos realizados por los biólogos para tratar con sistemas complejos e interactuantes de maneras rigurosas, cuantitativas, pero no reduccionistas. Como lo hicieron Henderson, Fisher, Haldane y Wright, se vieron obligados a idear técnicas nuevas (matemáticas) para tratar con tales interacciones complejas. El concepto *equilibrio* en la genética de poblaciones permitió a los evolucionistas apreciar cuantitativamente que la adaptación es producida por la acción de dos fuerzas opuestas, el mecanismo de la reproducción fiel del gen y la tendencia a que la variabilidad haga su aparición de vez en cuando en un conjunto total genético. La interacción de estas dos fuerzas está mediada por el ambiente, de manera que los organismos se adaptan a un conjunto de condiciones; la adaptación, en este sentido, no es resultado de un conjunto de acontecimientos fortuitos.

Los trabajos de Wright, Fisher y Haldane se ampliaron, de 1940 a 1960, en tres direcciones y la síntesis llegó así a su terminación. Una fue la tendencia a un análisis más cuidadoso de la composición genética de las poblaciones naturales, en la que se combinaron estudios de campo con crianza en el laboratorio y análisis citogenéticos (la *citogenética* es el estudio de la estructura cromosómica en su relación con los rasgos hereditarios en el fenotipo). Otra fue la que condujo a una comprensión más cabal del problema de la especie, de su naturaleza y de sus características en condiciones de campo. La tercera se orientó a la constitución de modelos de población más complejos, que incluyesen no sólo factores genéticos y evolutivos sino también ecológicos y sus miríadas de interrelaciones. Veremos en detalle sólo una de estas direcciones: el análisis genético de las poblaciones naturales.

Cuando Theodosius Dobzhansky llegó a los Estados Unidos, en 1927, para aprender los métodos citológicos y de crianza del grupo de Morgan, en la Universidad de Columbia, trajo consigo la experiencia y tradición de la escuela rusa de genética de poblaciones, Morgan y su grupo no se interesaban mucho en la genética de poblaciones por sí misma, aun cuando se daban cuenta de sus implicaciones para la teoría evolutiva, al menos a grandes rasgos. Sin embargo, Dobzhansky combinó el enfoque poblacional de Chetverikov con los métodos citológicos y de crianza de la escuela de Morgan para obtener análisis cabales de la composición genética y de los cambios de la composición de las poblaciones naturales a lo largo del tiempo. Dobzhansky, que no era un constructor de modelos matemáticos como sus colegas rusos, estaba versado en estadística como medio de analizar rigurosamente los datos de campo y de laboratorio. Lo que le interesaba primordialmente era la población natural y lo que podía llegarse a saber acerca de su herencia y evolución, a diferencia de Chetverikov y los demás miembros de la escuela rusa, cuyo interés se había centrado más en el modelo mismo y para quienes la población real era en gran parte un campo de pruebas para confirmar

la validez de sus construcciones teóricas. El método de Dobzhansky consistía en una combinación de estudios de muestreo de campo y experimentos de laboratorio siguientes con la *Drosophila,* sin exceptuar al análisis citológico.

Al examinar poblaciones de *Drosophila pseudoobscura,* capturadas a intervalos geográficos regulares desde California hasta Texas, Dobzhansky encontró que las diferentes poblaciones podían caracterizarse por distintas frecuencias de algunas pautas de reordenamiento cromosómico. Estas pautas eran descubiertas por el estudio citológico como cambios en el ordenamiento por bandas, pero carecían de efecto fenotípico visible que permitiese reconocerlas o localizarlas. Más interesante aún fue que encontró que la frecuencia de cuatro de tales ordenamientos cambiaba dentro de cualquier población de manera regular y cíclica a lo largo de un año. Dobzhansky explicaba estos cambios sobre la base de la selección natural y pasó a utilizar sus observaciones como fundamento de una demostración experimental. Hasta la década de 1940 se había pensado, por lo general, que la evolución por selección era un proceso bastante lento como para que lo pudiese observar un ser humano en el curso de su vida; que era un proceso cuyos efectos sólo podían apreciarse en grandes tramos del tiempo geológico. Así pues, la sugerencia de Dobzhansky de que la fluctuación estacional en algunos genotipos era producida por la selección pareció casi una barbaridad. Sin embargo, señaló que los diferentes ordenamientos cromosómicos tenían muy probablemente diferentes capacidades adaptativas; que un tipo, por ejemplo, se adaptaba mejor al clima frío y otro poseía mayores capacidades adaptativas al clima caliente. Una cualidad importante de esta hipótesis era que podía sujetarse a prueba. Dobzhansky ideó un experimento sencillo, en el que utilizó una *caja de población* (jaula de tela de alambre de ojo muy fino) en donde se podían criar poblaciones de *Drosophila* en toda una variedad de condiciones ambientales. Comenzando a trabajar con una población de varios centenares de moscas que eran, heterogéneas en lo relativo a varios (o todos) tipos de orde-

namiento cromosómico, Dobzhansky encontró que a elevadas temperaturas (25 °C), después de 10 meses, el llamado *ordenamiento cromosómico ST* aumentó desde 10% de la población hasta una cifra comprendida entre 60 y 70%; a temperaturas bajas (alrededor de los 16 °C) no se observaron cambios en la frecuencia de un tipo en comparación con otro. Razonó que un ordenamiento de genes demostró ser más adaptativo en un conjunto determinado de condiciones de temperatura, en tanto que otro ordenamiento demostró serlo en circunstancias diferentes. Se hallaba presenciando la evolución ante sus ojos, en el espacio de unos cuantos meses. En este caso, la temperatura era el agente selectivo y la variabilidad genética eran los diversos ordenamientos de genes cuya existencia se conocía en uno de los cromosomas.

Los experimentos de Dobzhansky, como ejemplo de la ampliación de trabajos anteriores en materia de biología de poblaciones, destacaron dos puntos importantes. El primero de ellos fue que, al fin, hasta la teoría de la evolución por selección natural podía sujetarse a pruebas experimentales y cuantitativas. Como escribió Dobzhansky al comienzo de un artículo sobre sus estudios con la *Drosophila,* escrito en 1947:

> Experimentos controlados pueden ocupar ahora el lugar de la especulación acerca de lo que la selección natural puede o no llevar a cabo. Además, ya no tenemos que contentarnos con la mera verificación de la existencia de la selección natural. Podemos estudiar la mecánica de la selección natural en casos concretos. Por consiguiente, la génesis de la adaptación, que probablemente es el problema central de la biología, queda ahora al alcance del método experimental.

Para Dobzhansky y muchos otros biólogos de la época, el problema que se había mostrado refractario al estudio experimental durante más de un siglo parecía ahora haberse rendido al análisis riguroso. Los métodos experimentales y cuantitativos que tanto éxito habían alcanzado en diversas ramas de la biología habían comprobado también su eficacia, al fin, en el campo de la teoría de la evolución. El último bastión de los morfólogos descriptivos y de los naturalistas al fin había cedido a la nueva metodología.

El punto segundo destacado por Dobzhansky fue que lo adaptativo no eran los genes individualmente considerados, o sus

rasgos fenotípicos sino, antes bien, todo el complejo de rasgos genéticos que portaba un cromosoma, una parte de un cromosoma, o todo el complemento de cromosomas de una población. Como escribió en 1947:

> La selección natural puede actuar de toda una variedad de maneras. Los tipos cromosómicos pueden caracterizarse por su mortalidad diferencial, o su longevidad diferencial, o su fecundidad, o sus diferencias de actividad sexual, o por combinaciones de dos o más de éstas y otras variables. El valor adaptativo de un tipo cromosómico es efecto neto de la interacción de todas las variables.

La adaptación, el problema clave de la biología evolutiva desde Darwin en adelante, era resultado de una multitud de genes interactuantes y no algo simplemente característico de genes individualmente considerados. Al estudiar agrupamientos cromosómicos de genes, Dobzhansky se mostró, a la vez y al mismo tiempo, experimental, riguroso y materialista, sin ser mecanicista ni reduccionista. La adaptación era resultado de procesos integrados (acciones de los genes) que sólo se podían entender cuando se les veía como parte de un todo: el ambiente total (físico y biológico) en que vivía el organismo.

Sólo brevemente podemos hablar de las otras dos líneas de influencia —el problema de la especie y la biología matemática de poblaciones— que surgieron de la síntesis evolutiva realizada en la década de 1930. Estas dos líneas exhiben la misma pauta de desarrollo que los estudios de campo y de laboratorio de Dobzhansky: un creciente reconocimiento de la compleja interacción que encierran los fenómenos de población, y el origen de nuevos métodos y conceptos para tratar estas complejidades. Antes y después de Darwin, los intentos de comprensión de lo que era una especie se habían caracterizado por un pensamiento mecanicista o idealista. La posición nominalista de Darwin era esencialmente mecanicista, y decía que la especie no existía, que lo que existían eran individuos que interactuaban unos con otros. En el siglo xx esta concepción quedó sujeta a crecientes ataques, hasta que, en la década de 1950, el "problema de la especie" fue estudiado y aclarado por investigadores como Julian Huxley (1887-1975), Ernst Mayr (1904-[2005]), y George Gaylord Simpson (1902-[1984]). Su trabajo estableció que la especie

es una entidad biológica real, con sus propias características e historia. Pero su enfoque, especialmente según lo ejemplifican los escritos de Mayr, ha sido holista por su método y su filosofía. Escritores más antiguos, desde antes hasta después de Darwin, que afirmaron lo mismo (que la especie existe), por lo general buscaron un solo principio mediante el cual cualesquiera dos grupos pudiesen definirse como una o dos especies. Para unos, el criterio había sido la morfología, para otros la fertilidad reproductiva, y para algunos más las clases de adaptaciones que mostraban los organismos, o su papel ecológico. Mayr y otros señalaron que no habría de bastar un solo criterio para definir lo que era la especie. Aseveró que era necesario adoptar una definición de *especie biológica* que incluyese todos estos factores, así como a otros, para decidir, a partir de muchos individuos, qué era lo que determinaba que existiesen agrupamientos por especies reales. Así pues, el concepto *especie biológica* fue un modo holístico de enfoque de la realidad material de la especie y su posición en los procesos ecológicos y evolutivos.

Un enfoque semejante caracterizó a los biólogos que estudiaron la matemática de las poblaciones y que sobresalieron en las décadas de 1950 y 1960. Su trabajo fue ampliación directa y lógica del de Fisher, Haldane y Wright. Procuraron encontrar modelos matemáticos que pudiesen dar cuenta y razón del un número mayor de variables en la estructura y la dinámica de las poblaciones que sus predecesores de la década de 1930. El proceso esencial, sin embargo, fue el mismo: la construcción de modelos matemáticos. Sus modelos constaron no sólo de parámetros genéticos y evolutivos sino también ecológicos, y la complejidad que han alcanzado algunas de estas formulaciones indica los numerosos factores que han tratado de tomar en consideración. Tales modelos son, por supuesto, abstracciones completas. Pero el lugar del que partieron, al igual que la idea de los amortiguadores de la sangre de Henderson, fue la realidad material de un sistema complejo. Su punto terminal, como el nomograma, es

también un recurso para conceptualizar numerosas interacciones de un modo no reductivista.

Conclusión

Las dos grandes síntesis que hemos examinado en este capítulo, una en torno de la embriología, otra en torno de la evolución, tuvieron como denominador común los desarrollos en el campo de la genética que tuvieron lugar entre 1900 y 1930. De manera sustantiva, la genética y su íntima compañera, la citología, constituyeron los puntos de referencia mediante los cuales pudo comenzar a efectuarse la convergencia de las ideas acerca de los procesos biológicos. La convergencia tan sólo comenzó en las décadas de 1930 y de 1940 y alcanzó su pleno desarrollo cuando surgió la biología molecular en las décadas de 1950 y 1960. Sin embargo, los comienzos pusieron los fundamentos para la creciente comprensión de que todos los fenómenos biológicos están relacionados entre sí y pueden tratarse de modo semejante. Este modo se derivó en gran parte de la genética, aun cuando en un contexto nuevo: a saber, el organismo o población como entidad, como sistema reactivo que cobraba significación sólo en el contexto de su entorno ambiental.

En fechas anteriores los embriólogos habían concentrado su atención sobre las cuestiones celulares y moleculares y trataron de determinar la influencia exacta de los diversos procesos químicos sobre el desarrollo. La tradición de la *Entwicklungsmechanik* fue altamente mecanicista y trató de encontrar respuestas de un solo componente a las preguntas acerca de los procesos biológicos. Su enfoque fue también reduccionista y quiso descomponer el organismo en sus partes integrantes y estudiar por aislado esas partes. La nueva escuela de embriología que surgió con la obra de Hans Spemann sacó provecho de los conocimientos más recientes de bioquímica y de genética; se enfrentó también al aparente camino sin salida con que habían tropezado los enfoques celulares de la diferenciación (como en los casos de Roux o Driesch). A consecuencia de esto, la nueva embriología se volvió

hacia los niveles supracelulares (de los tejidos) para estudiar el proceso de desarrollo. Las preguntas formuladas en el nivel celular no tocaron las enormes complejidades que se daban en el nivel de los tejidos y, de hecho, no podían proporcionar clave ninguna explicativa de cómo podían tener lugar esas actividades (al nivel de los tejidos). Spemann, que originalmente tuvo algo de mecanicista, se convirtió en materialista holista al entender el organismo como un conjunto de partes interactuantes y constantemente cambiantes, que desafiaba las explicaciones simplistas, como aquellas a que dio lugar la búsqueda de la sustancia organizadora.

La síntesis evolucionista de la década de 1930 se ajustó a una pauta semejante. Los evolucionistas que abundaron a fines de siglo fueron a menudo altamente mecanicistas y simplistas en su enfoque del problema de la selección natural. Una escuela afirmaba que la selección era el agente todopoderoso para la producción del cambio evolutivo, otra aseveraba que los efectos directos del ambiente eran el agente primordial, en tanto que otros más se inclinaban en favor de las macromutaciones. La importancia asignada al azar y a lo aleatorio, que el propio Darwin había sugerido, fue un componente decisivo del pensamiento evolucionista de muchos de los investigadores de fines de siglo, actitud completamente congruente con el pensamiento mecanicista de los físicos de las décadas de 1840 y 1850 (compárese esto, por ejemplo, con la teoría cinética de los gases). Sin embargo, todos estos enfoques, hacia 1920, no habían dado como fruto un tratamiento riguroso o de alguna manera cuantitativo del proceso evolutivo. Los primeros geneticistas interesados en la matemática de las poblaciones trataron de poner remedio a esta situación combinando la genética mendeliana con la biometría para tratar el proceso evolutivo de manera cuantitativa y sin embargo interrelacionada. Sin embargo, ni los primeros geneticistas matemáticos escaparon del todo a la predisposición mecanicista. Fisher, por ejemplo, comparó la interacción de los genes mendelianos de un conjunto *(pool)* genético total con las moléculas de un gas

en un recipiente y, valiéndose de las leyes de los gases de la física clásica, destacó los acontecimientos al azar que, en un nivel estadístico podían dar resultados pronosticables. Luego, los biólogos matemáticos abandonaron tales analogías y pusieron su atención sobre las interacciones de un sistema multifactorial. Ya no se trataron los genes como unidades duras, inmutables o atomistas sino como las partes interactuantes de un todo; todo que era, a la vez, el genoma del individuo y el depósito genético de la población. Los modelos matemáticos de la dinámica de poblaciones de las décadas de 1950 y 1960 fueron intentos muy refinados y holistas de tratar la evolución en términos de poblaciones en sus ambientes y ya no como grupos de individuos atomistas. Como el desarrollo y la fisiología, la biología de la evolución, a partir de la década de 1930, se fue apartando de las explicaciones basadas en la interacción de unidades atomizadas invariables para estudiar la dinámica de los sistemas constantemente cambiantes.

Pero para que los estudios en un nivel más complejo pudiesen seguir ampliándose y cobrando cada vez mayor sentido, se necesitaba tener más conocimientos acerca de los acontecimientos exactos que ocurrían en niveles inferiores, como los de las células y las moléculas. Hacia fines de la década de 1950, tanto los estudios del desarrollo como los de la evolución se dedicaron a tratar acontecimientos celulares y subcelulares. La disciplina clave que llevó a cabo esta síntesis más completa fue la llamada *biología molecular* y en su surgimiento descolló, en lugar central, la *genética molecular*.

VI. LOS FUNDAMENTOS QUÍMICOS DE LA VIDA: EL DESARROLLO DE LA BIOQUÍMICA EN EL SIGLO XX

Además de la genética y la evolución, los campos más revolucionarios de la biología han sido la bioquímica y la biología molecular. Constituidos por el estudio de los procesos biológicos en el nivel químico (y molecular), estos dos campos representan la culminación del sueño de Jacques Loeb y otros mecanicistas a fines del siglo XIX. Ha sido en el estudio de las reacciones características que constituyen los procesos vitales (bioquímica) y en la estructura de las moléculas que dieron lugar a estas reacciones (biología molecular) donde los biólogos modernos se han acercado más a realizar las aspiraciones de sus predecesores que quisieron comprender los fenómenos vitales en términos físicos y químicos. Este capítulo se ocupará del desarrollo de la bioquímica y el capítulo siguiente especialmente se dedicará a la biología molecular (en particular a la genética molecular).

Los términos *bioquímica* y *biología molecular* se usan para denotar diferentes conjuntos de problemas y metodologías distintas, pero tienen también numerosos campos en los que se traslapan. En sentido estricto, los bioquímicos investigan las reacciones químicas que encierran algunos procesos vitales (por ejemplo, la respiración o el metabolismo de las proteínas) con especial dedicación a la identificación de los reactantes, los productos y de otras sustancias como los cofactores (por ejemplo, las vitaminas) o las enzimas (catalizadores orgánicos) que podrían intervenir en ellas. Sin embargo, su interés no se limita a las meras relaciones de insumo-producto de las reacciones químicas. Les interesan también los posibles mecanismos de realización de ciertas reacciones. Entre éstos figuran especialmente los problemas de la catálisis, la cinética (velocidades de las reacciones y los factores que influyen en ellas), intercambios de energía, el número de pasos

intermedios que hay que dar y, más recientemente, la homeostática y el control por realimentación. La bioquímica abarca varios estudios que se proponen describir, cuantitativa y cualitativamente, la multitud de reacciones químicas que se producen dentro de las células vivas.

La biología molecular, por otra parte, se ocupa más de la estructura —de la arquitectura detallada— de las moléculas biológicamente importantes. Por tradición, los biólogos moleculares han estudiado la anatomía, átomo-tras-átomo, de las macromoléculas (es decir, de las moléculas grandes), como las de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de los sistemas vivos. A principios del siglo xx, los bioquímicos estudiaron la función (características químicas), mientras que los biólogos moleculares (después de sus comienzos en la década de 1920) se circunscribieron al estudio de las propiedades físicas y de la estructura de estas macromoléculas. Con el transcurso del tiempo, sin embargo, así los biólogos moleculares como los bioquímicos se dieron cuenta de que sus estudios eran tan complementarios que ninguno se podía permitir pasar por alto el trabajo del otro. La investigación de los procesos vivientes en el nivel subcelular requiere que se preste atención tanto a los detalles de la estructura molecular como al complejo conjunto de interacciones químicas en que participan las moléculas. Por ejemplo, los biólogos moleculares han profundizado considerablemente en la comprensión de la arquitectura de las proteínas gracias a la evidencia proporcionada por la bioquímica clásica acerca de cómo funcionan estas moléculas en una reacción química. Los bioquímicos, a su vez, han avanzado mucho en la comprensión de la compleja cinética de numerosas reacciones gracias al conocimiento de la estructura precisa, tridimensional, de las moléculas que en ellas intervienen. A medida que la bioquímica y la biología molecular han convergido con éxito en cierto número de problemas en la biología reciente (desde la estructura proteínica misma hasta el

código genético), la frontera entre ambas ha comenzado a desaparecer firme y gradualmente.

El desarrollo de la bioquímica se ha ajustado a las mismas pautas que hemos observado en otros campos de la biología en el siglo xx. Se desenvolvió a partir de unos antecedentes decimonónicos plagados de especulación, terminología confusa y esquemas conceptuales incongruentes. En su desarrollo a comienzos del siglo xx, la bioquímica recibió muchos estímulos de las ciencias físicas, especialmente de la química. La "concepción mecanicista de la vida" de Jacques Loeb hizo aportaciones a aquélla y le dio un gran impulso. Por último, su desarrollo consistió en gran parte en alejarse de una tradición cualitativa y morfológicamente fundamentada que consideraba que las reacciones bioquímicas estaban vinculadas de manera inevitable a la estructura viviente (celular), como un modo de resolver algunos de sus problemas más persistentes.

Sin embargo, a diferencia de los otros campos examinados en capítulos previos, la bioquímica fue, desde un principio, un campo híbrido en el que la química y la fisiología (en particular) desempeñaron un gran papel. Estuvo siempre, aun desde un principio, más estrechamente asociada a las ciencias físicas que la herencia, la evolución o la embriología en sus primeros tiempos. Esta característica modificó pero no cambió fundamentalmente la pauta de desarrollo que la bioquímica compartió con otros campos de la biología en el siglo xx. Al igual que la fisiología general, la bioquímica siempre estuvo de algún modo ligada al enfoque experimental; por consiguiente, rara vez se alegó que algún problema de la bioquímica no se pudiese someter al estudio de laboratorio.

Aun cuando sus raíces se hallan en el siglo xix, la bioquímica ha sido esencialmente una ciencia del siglo xx. Como en todas las ciencias, ha habido continuidad tanto de contenido como de metodología en el trabajo bioquímico entre los siglos xix y xx. No obstante, las clases de preguntas formuladas y los modos de en-

contrarles respuesta fueron muy diferentes en 1930 de los de 1880. Para comprender la naturaleza de estas diferencias, examinaremos el desarrollo de ideas en un campo específico: el problema de la catálisis de las enzimas y su relación con las ideas acerca de la respiración celular.

Hoy en día la respiración[1] se define bioquímicamente como la serie de reacciones químicas mediante las cuales una célula viva descompone moléculas de energéticos (sobre todo hidratos de carbono y grasas) para producir energía y productos de desecho (bióxido de carbono, agua, alcohol etílico, o ácido láctico, según el tipo de célula). Químicamente es un proceso de *oxidación,*[2] lo que quiere decir que hay pérdida de electrones en las moléculas de los energéticos, lo que tiene como resultado la descomposición gradual de esas sustancias. Hoy en día se conocen los detalles de este proceso en lo que respecta a toda una variedad de células. Los electrones que se quitan de las moléculas de energéticos se traspasan a lo largo de una serie de moléculas "aceptadoras de electrones"; al final de la serie los electrones se traspasan a una molécula aceptadora final. En la mayoría de los tipos de células el aceptador final es el oxígeno. El oxígeno que aspiramos en nuestros pulmones, por ejemplo, es el utilizado por las células del cuerpo como un aceptador de electrones final durante la respiración. El transporte de electrones tiene lugar en organelos de las células llamados *mitocondrias;* durante este proceso, energía en forma de enlaces fosfóricos de alta energía (en la molécula, trifosfato de adenosina) queda a disposición de las múltiples reacciones que requieren energía de las células. El proceso general de respiración, por consiguiente, puede escribirse como:

Moléculas de energético → desecho (fragmentos de energético) + energía utilizable.

Al tipo de respiración en que el oxígeno actúa como el aceptador final de electrones se le llama *respiración aeróbica,* es decir, respiración que necesita "aire". La respiración aeróbica se efectúa en todas las células de las plantas y los animales superiores, en las células de la mayoría de los protozoarios, algas y numerosos tipos de bacterias y hongos. En algunos otros tipos de bacterias, en las células de la levadura privadas de oxígeno y en las células

musculares de los animales superiores durante un ejercicio intenso y agobiante tiene lugar un segundo tipo de respiración, llamada *anaeróbica*. Cuando carecen de oxígeno las células de la levadura pueden obtener todavía una determinada cantidad de energía quitando electrones de las moléculas del energético. Sin oxígeno, sin embargo, el transporte de electrones llegaría a su fin, a menos que las células contasen con otro aceptador. En las levaduras, uno de los productos intermedios de los primeros pasos de la descomposición del energético actúa como aceptador final de electrones. Las vías remplazantes dan como producto de desecho alcohol etílico; en algunas clases de bacteria dan ácido acético y en otras más, al igual que en las células musculares de los animales superiores durante el ejercicio, ácido láctico (que producen el acedamiento de la leche o la fatiga muscular, respectivamente). En especial, durante fines del siglo XIX y gran parte del siglo XX, el término *fermentación* denotó el proceso de la respiración anaeróbica. En la bibliografía más antigua, por ejemplo, encontramos a menudo los términos *fermentación alcohólica* o *fermentación láctica* para designar la respiración anaeróbica de las levaduras y de las bacterias, respectivamente.

En resumen, las ecuaciones correspondientes a la respiración aeróbica y a dos clases de respiración anaeróbica, son las que aparecen enseguida.

Aeróbica:

Molécula de energético	+	oxígeno	→	agua	+	bióxido de carbono	+	energía
$C_6H_{12}O_6$	+	$6O_2$	→	$6H_2O$	+	$6CO_2$	+	energía
(glucosa)								

Respiración anaeróbica (fermentación):

$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CO_2 + 2C_2H_5OH$ (levadura)
(alcohol etílico)

$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_3H_6O_3$ (algunas bacterias y células musculares)
(ácido láctico)

Aun cuando estas ecuaciones nos dan un resumen general del insumo y producto de la reacción, no permiten ver algunos hechos importantes. *1)* Las reacciones anteriores constan de numerosos pasos, y se van produciendo a lo largo de los mismos múl-

tiples productos intermedios. A tales reacciones paso a paso se las llama *rutas bioquímicas* (o *rutas metabólicas,* en relación con las reacciones que intervienen en la descomposición y formación de alimentos). *2)* En todas las rutas participan numerosas enzimas, por lo común, una específica para cada paso. Sin las enzimas, las velocidades de todas las reacciones bioquímicas serían extremadamente lentas y no sería posible la vida según la conocemos. *3)* La oxidación de los alimentos por vía respiratoria está relacionada con la generación de energía utilizable en forma de compuestos fosfóricos especiales. Todo esto se comprenderá mejor consultando el diagrama de flujo de la figura VI.1.

La figura VI.1. ilustra un punto que debe tenerse presente al reflexionar sobre la historia de las ideas acerca de la respiración celular. En este proceso, lo mismo en el aeróbico que en el anaeróbico, intervienen dos vías distintas: *1)* la descomposición de los alimentos por la cesión sucesiva de pares de electrones (como se ve, verticalmente, a la izquierda), y *2)* el transporte de electrones, que encierra la sucesiva oxidación y reducción (se entiende por reducción *ganar* electrones) de las moléculas de transporte electrónico (las flavinas FAD y FMN, y los citocromos). Las dos vías se hallan finalmente interrelacionadas (como la mayoría de las vías bioquímicas), de modo que la velocidad de una depende de la velocidad de la otra. Las células que están obligadas a efectuar únicamente la respiración anaeróbica carecen de las moléculas de transporte electrónico. Así pues, el estudio de la respiración celular ha seguido históricamente dos líneas de investigación muy diferentes entre sí: la que se propuso comprender el transporte de electrones y la que quiso entender la descomposición metabólica de los alimentos. Sólo después de 1930 comenzaron a fusionarse ambas en sus pormenores químicos.

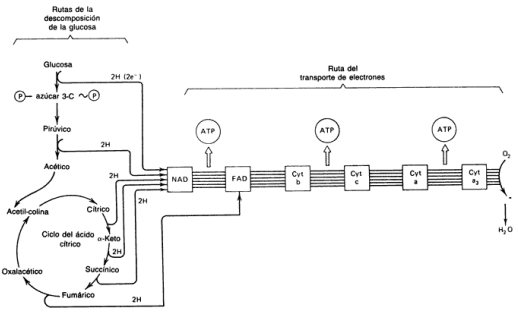


FIGURA VI.1. *Dos rutas interconectadas de la respiración celular. Arriba a la izquierda, fermentación o glucólisis. Abajo a la izquierda, el ciclo del ácido cítrico de Krebs. Derecha, el sistema de transporte de electrones: estas dos rutas se alimentan con electrones tomados del sustrato. En el sistema de transporte de electrones se captura energía.*

Uno de los problemas críticos de la historia de las ideas acerca de la respiración celular ha sido la falta de conocimientos sobre las proteínas en general, y en particular de esa clase específica de proteínas llamadas *enzimas*. Estas últimas son catalizadores orgánicos que poseen dos propiedades muy especiales. Como todos los catalizadores, aumentan grandemente la velocidad de reacción entre dos reactantes que normalmente interactuarían por sí solos, aun cuando lo harían mucho más lento. Las enzimas poseen también la importante propiedad de la especificidad. Por lo común, un tipo particular de enzima catalizará una reacción sólo entre uno o dos, o cuando mucho unos cuantos tipos de moléculas (llamadas *sustrato*). Como la investigación de las reacciones bioquímicas ha requerido la comprensión de la naturaleza de la actividad enzimática asociada a esas reacciones, la historia de la bioquímica ha estado íntimamente conectada con la historia de las ideas acerca de las enzimas, de sus propiedades químicas y físicas.

La bioquímica como disciplina distintiva se desarrolló en el siglo xix como parte de la fisiología general. La fisiología del siglo xix, como hemos visto, supuso un crecimiento de la química y de la física, sobre todo bajo el influjo de los materialistas médicos de Berlín, como Helmholtz y su escuela. La fisiología estaba también sujeta a la influencia de la teoría celular de Schleiden, Schwann y Virchow, quienes insistieron en que la sede de las funciones fisiológicas eran las células. Aun cuando fueron pocos los fisiólogos que estudiaron específicamente las reacciones químicas dentro de las células, se percataron del hecho de que cualesquiera doctrinas que desarrollasen en lo concerniente al funcionamiento de órganos enteros (o de sistemas) tenían que ser compatibles con la función de las unidades que formaban a dichos órganos (es decir, las células). Sin embargo, no fue sólo mediante el crecimiento conceptual de la fisiología como la bioquímica empezó a existir. El crecimiento conceptual que caracterizó la fisiología durante la segunda mitad del siglo xix se reflejó en la organización profesional de la fisiología entendida como disciplina. La cambiante posición profesional de la fisiología proporcionó finalmente una atmósfera en la que podía empezar a desarrollarse una nueva disciplina híbrida: la bioquímica.

Hacia la década de 1860, los fisiólogos comenzaron a establecer su propia identidad en las universidades europeas. No sólo se habían liberado de su sumisión a la anatomía médica sino que, en muchos casos, se habían puesto al mando de los anatomistas en las Facultades de Medicina y en los institutos de investigación. De hecho, la fisiología, como rama de estudio, llegó a incluir no sólo a la anatomía sino también a la química y la histología. Por ejemplo, la química era empleada para el estudio de problemas biológicos en tres clases de laboratorios de las universidades europeas a mediados de siglo. Por una parte, gracias al surgimiento

de la química orgánica, los problemas biológicos se estudiaron dentro de los grupos de química, comúnmente ligados con las Facultades de Filosofía (en la terminología estadunidense de hoy, en las Facultades de Artes y Ciencias). La química médica era otro de los campos en los que se estudiaban los aspectos químicos de la vida (en las escuelas de medicina) y dentro de las escuelas técnicas se hacían investigaciones de química agrícola, particularmente importantes a mediados y fines del siglo XIX. Esta fragmentación ponía en gran desventaja el crecimiento y desarrollo de la bioquímica entendida como campo aparte. Los aspectos químicos de la fisiología eran investigados bajo diferentes encabezados, sobre todo, los de la química biológica y la química fisiológica que, a pesar de las diferencias de nombre, eran muy semejantes.

Una gran barrera opuesta al desarrollo del campo aparte de la bioquímica durante el siglo XIX fue, de hecho, la actitud de los fisiólogos, que en aquellos tiempos dominaban en las universidades, las escuelas de medicina y los institutos de investigación. La mayoría de los fisiólogos, consciente o inconscientemente, deseaba mantener toda la química, en su relación con los sistemas vivos, dentro de la jurisdicción de la fisiología. Deseaban controlar la clase de investigación que se efectuase y las clases de preguntas que se formulasen acerca de la química de los sistemas vivos. Y cuando, finalmente, se hizo patente que se necesitaba investigar toda una gama nueva de interrogantes químicos (dentro de la célula), fueron los fisiólogos quienes de hecho promovieron la creación de departamentos de bioquímica separados. Michael Foster (1336-1907) de Cambridge y Charles Sherrington (1861-1952) de Liverpool fueron quienes, a comienzos de la década de 1900 y en la de 1920, respectivamente, fundaron unidades de bioquímica en las universidades inglesas. La fisiología fue madrina, al principio renuente, pero más tarde partidaria, de la bioquímica.

Podemos distinguir dos periodos distintos en el desarrollo de los conceptos bioquímicos de las enzimas y de la respiración durante el siglo XX. En el primero, de 1890 a 1925, se intentó comprender la naturaleza de los *fermentos* (el término que en el siglo XIX designó a lo que más tarde se llamarían *enzimas*) y su papel en la respiración celular. El segundo periodo, de 1925 a 1960, presenció el desarrollo de dos líneas de trabajo: el estudio de la estructura de moléculas específicas de proteínas con la final elucidación de la anatomía tridimensional de varias proteínas; independientemente, los bioquímicos se dedicaron a investigar los detalles del metabolismo intermedio, proceso por el cual las moléculas de energéticos como los azúcares se descomponen paso a paso. Desde fines de la década de 1940 hasta la de 1960 las diversas líneas de trabajo que se desarrollaron a partir de 1900 quedaron sintetizadas en un esquema comprensivo del metabolismo celular que unió a la bioquímica, la biología molecular y la genética.

Para que nos demos cuenta con mayor claridad de cómo comenzó su desarrollo el nuevo campo de la bioquímica hacia fines del siglo XIX, será útil examinar un ejemplo del estilo más viejo de química fisiológica practicada en la segunda mitad del siglo XIX. Un ejemplo del estilo más antiguo está representado en el trabajo de Justus von Liebig (1803-1873). Liebig fue figura descollante en la fisiología del siglo XIX. Estimulado por el creciente interés en los problemas agrícolas que se registró durante las primeras décadas y a mediados del siglo XIX en Alemania, dedicó los conocimientos alcanzados en química al estudio de la fisiología de plantas y animales. Considerado por muchos como fundador de la química agrícola, Liebig trató de estudiar los problemas fisiológicos ligados a la nutrición. Trabajó con Friedrich Wöhler (1800-1882) en la química del ácido úrico (producto del metabolismo del nitrógeno) y desarrolló, entre otras cosas, la idea de que las plantas eran los únicos organismos que podían transformar la materia inorgánica en orgánica. Aun cuando, más tarde,

Claude Bernard y otros mostraron que esta idea era errónea (los animales sintetizan también numerosas sustancias orgánicas a partir de sustancias que no lo son) fue ésta una idea enormemente influyente sobre el desarrollo de la fisiología del siglo XIX. Liebig dirigió un instituto de fisiología química en la Universidad de Giessen e inauguró los primeros laboratorios regularizados de enseñanza de la fisiología en Europa. En su calidad de director de un instituto, de autor de numerosos libros y de artículos para revistas, así como de editor de los *Annalen der Pharmacie und Chemie,* Liebig ejerció una amplia influencia sobre toda una generación de estudiosos de Europa y de los Estados Unidos.

Liebig había hecho estudios de química con un francés, Joseph Louis Gay-Lussac (1773-1850) en la Sorbona, de 1822 a 1824. Aquí aprendió las técnicas analíticas precisas que distinguieron la química francesa desde los tiempos de Lavoisier. Lo que Liebig aportó a la química biológica fue una preocupación por los procesos analíticos (es decir, por la comprensión de los cambios fisiológicos que se operan dentro de los organismos en términos del equilibrio de insumo-producto). Liebig hizo hincapié en sus primeras conferencias, y especialmente en sus dos libros influyentes de 1840 y 1842,[3] en que todos los cambios de carácter fisiológico podían determinarse midiendo lo que tomaba un organismo y lo que excretaba como productos de desecho. Liebig se percató de que existía una notable similitud en las clases de compuestos orgánicos que se encuentran en los reinos vegetal y animal: hidratos de carbono, grasas y proteínas. Pero descubrió también que las clases de grasas encontradas en las vacas eran distintas de las halladas en los cerdos o en el maíz. Los seres vivos debían poseer una notable capacidad para la transformación química.

> Cualesquiera que puedan ser las ideas que nos formemos acerca de los constituyentes grasos del cuerpo, lo innegable es esto, que las hierbas y raíces consumidas por la vaca no contienen mantequilla; […] que no puede encontrarse manteca de cerdo en las papas o sus cáscaras que damos a los puercos, y que la comida que consumen gansos o patos no contiene grasa de ánade […] Las masas de grasa que encontramos en los cuerpos de estos animales han sido formadas en sus organismos.

La determinación de la forma en que se producen estas transformaciones fue la tarea medular de los nuevos campos de la química animal y agrícola. Mediante el conocimiento de estos procesos fisiológicos, la agricultura se tomaría más eficiente, menos cara y más productiva. El crecimiento de las plantas y de los animales, razonó Liebig, dependía del desarrollo de un enfoque científico de la nutrición, dependiente éste, a su vez, del conocimiento de la química de las plantas y de los animales.

Para determinar la naturaleza exacta de las transformaciones químicas dentro de los organismos, Liebig utilizó un procedimiento ideado por varios fisiólogos, en su mayoría franceses, durante el siglo XVIII. Este procedimiento consistía en pesar y medir todos los componentes de la dieta y los excrementos de un organismo y deducir de la modificación de las proporciones de los diferentes elementos y compuestos la naturaleza de los cambios fisiológicos producidos. Liebig proporcionó también a sus formas experimentales (animales y plantas) dietas controladas, en algunos casos con excesos de ciertas sustancias, en otros casos con deficiencias notables. Observó luego los efectos cuantitativos y cualitativos que tales dietas producían en las transformaciones fisiológicas, sin exceptuar el uso cuidadoso de la balanza analítica para determinar con algo de precisión los cambios en los pesos de las diversas sustancias sometidas al análisis de insumo-producto. De lo que careció, por supuesto, fue de técnicas para investigar las reacciones químicas reales que se efectuaban en el organismo. Únicamente podía inferir de sus análisis los cambios *posibles,* no los reales, que se estaban efectuando. Por ejemplo, Liebig notó que el ácido coleico era el constituyente principal de las sales biliares. ¿De dónde venía esta sustancia? Su fórmula empírica era $C_{33}NH_{33}O_{11}$ (llamada ahora *ácido coleico,* que es un esteroide); Liebig razonó que esa molécula podía producirse por interacción del ácido hipúrico, el almidón, el oxígeno y el conjunto siguiente de reacciones.

2 Ácidos hipúri-	2	=	$C^{36}N^{2}H^{16}O^{1}$

cos $C^{18}NH^{8}O^{5})^{0}$

5 Almidón $5(C^{12}H^{10}O^{10}$ = $C^{60}H^{50}O^{50}$

2 Oxígeno $2(O)$ = O^{2}

Total = $C^{96}N^{2}H^{66}O^{6}$

Éstos interactúan y se transforman en los productos siguientes:

2 Ácido coleico $2(C^{38}NH^{33}O^{1})^{1}$ = $C^{76}N^{2}H^{66}O_{22}$

20 Ácido carbónico $5(C^{12}H^{10}O^{10}$ $20(CO^{2})$

Total = $C^{96}N^{2}H^{66}O_{62}$

Obsérvese que el insumo total está exactamente balanceado con el producto total. La preparación química de Liebig lo condujo a dar cuenta y razón de cada átomo en tales transformaciones. Para hacerlo, sin embargo, Liebig inventó transformaciones que pudiesen dar ecuaciones balanceadas. La sugerencia mencionada, de que el ácido coleico del organismo provenía del ácido hipúrico, el almidón y el oxígeno fue completamente *hipotética*. No se tenían pruebas experimentales que indicasen que tal conjunto de combinaciones se producía realmente en algún organismo vivo. No obstante su hincapié en la química analítica cuantitativa, la fisiología de vegetales y animales de Liebig fue en gran medida especulativa. Fue él quien introdujo el procedimiento de la medición cuidadosa de los productos iniciales y finales, por una parte, y la especulación fisiológica sobre las transformaciones intermediarias, por la otra. De esta manera, la influencia de Liebig fue por muchos conceptos semejante a la de Weismann o Haeckel, en sus respectivos campos. La especulación acerca de los procesos con base en pruebas no muy sólidas se convirtió en

marca distintiva de la tradición química en el campo de la fisiología sujeto a la influencia de Liebig.

Otro aspecto de la influencia de Liebig, por demás importante, fue su vinculación con la filosofía idealista del vitalismo. En el prólogo que escribió para su *Thierchimie,* de 1842, Liebig aseveró que jamás llegaremos a saber lo que es la "vida", aun cuando sí podamos investigar las "propiedades vitales". Hay un agente actuante en los sistemas vivos que no tiene su equivalente en el mundo no vivo.

> La ciencia natural tiene límites fijos que no pueden rebasarse; y debe tenerse presente siempre que, no obstante todos nuestros descubrimientos, jamás sabremos lo que son en su esencia la luz, la electricidad y el magnetismo, porque, aun de las cosas materiales el intelecto humano no tiene más que concepciones. Sin embargo, podemos establecer las leyes que regulan su movimiento y reposo, porque éstos se manifiestan en fenómenos. De igual manera, las leyes de la vitalidad y de todo lo que la perturba, propicia o altera podrán sin duda descubrirse, aun cuando jamás llegaremos a saber lo que es la vida.

Pero el "vitalismo" de Liebig era de dos filos. El prólogo sonaba mucho más vitalista que el resto del libro. Liebig no era *Naturphilosoph* sino un cauto materialista que destacaba para sus lectores un escepticismo respecto de un no conocer jamás la verdad final de la "vida". En última instancia, Liebig parecía decir no sólo *Ignoramus* ("no sabemos") sino también *Ignorabimus,* ("no sabremos"). Tal manera de ver las cosas parecía implicar que en la vida había algo que quedaba más allá de lo físico, con lo que podemos suponer que se daba a entender también que la especulación acerca de los procesos internos era válida; que, en verdad, era el único camino. Liebig se convirtió en una figura, como Weismann y Haeckel, contra la que más tarde podrían rebelarse los bioquímicos escépticos, como, en efecto, lo hicieron.

En 1897, el químico alemán Eduard Buchner (1860-1917) descubrió una sustancia llamada *zimasa* en el extracto de células machacadas de levadura. Buchner consideró correctamente que la zimasa era un "fermento" y mostró que era capaz de provocar la fermentación del azúcar en un sistema sin células. Fue este descubrimiento, como ningún otro, el que puede decirse que inició el desarrollo de la bioquímica como disciplina separada de la fisiología general.

Buchner y otros investigadores, entre ellos Franz Hofmeister (1850-1922), creyeron que las enzimas eran proteínas y que toda reacción química en el interior de las células tenía como mediador a alguna enzima específica. Impulsada por la teoría de Buchner, una oleada de entusiasmo barrió la comunidad biológica, cuando numerosos investigadores se dedicaron a interpretar todos los procesos vitales como una función directa de la acción enzimática intracelular.

Antes del descubrimiento de la zimasa por Buchner, la mayoría de los biólogos, fisiólogos y citólogos creyó que los complejos y rápidos procesos químicos ejecutados por las células dependían de la estructura intrincadamente organizada del citoplasma. De tal modo, se consideraron la citología y la histología complementos esenciales para la comprensión de los procesos bioquímicos. La significación del trabajo de Buchner consistió en las pruebas que aportó para contradecir esta concepción. Con el descubrimiento de lo que se pensó que era una teoría generalmente válida de las enzimas, ya no era necesario interpretar procesos complejos, como la respiración celular, en términos de la estructura celular visible. En lo sucesivo, la función celular podría discutirse en términos químicos y estudiarse con métodos químicos. Tal como los embriólogos experimentales habían podido realizar grandes adelantos en su campo, al liberar el estudio del

desarrollo de la adicción esclavizante a la morfología, así Buchner y un puñado de bioquímicos más jóvenes, a fines de la década de 1890 y comienzos de 1900, trataron de comprender los procesos fisiológicos como si tuviesen una química independiente, hasta cierto punto, de la estructura celular. Aun cuando no sostuvieron que la estructura celular careciese de importancia, Buchner y Hofmeister vieron el citoplasma de la célula, con todos sus rasgos estructurales (organelos y membranas) como un agente esencialmente pasivo, que tal vez no hacía más que compartamentalizar las diversas reacciones químicas que se producían de manera simultánea en el interior de las células. Las reacciones mismas eran llevadas a cabo, alegó Buchner, como cualquier reacción química; utilizando extractos enzimáticos se podían repetir incluso en el tubo de ensayo.

Aun cuando despertó mucha atención, la teoría de las enzimas intracelulares tropezó desde un principio con toda una variedad de objeciones. La principal de entre éstas fue la suposición de que las sustancias extraídas de las células reaccionaban de la misma manera químicamente en un tubo de ensayo *(in vitro)* que en las células vivas *(in vivo)*. Esta suposición quedó sujeta a tela de juicio particularmente cuando varios bioquímicos observaron, ya desde 1907, que la velocidad respiratoria general de los *extractos* de tejido (en este caso, de células musculares) era considerablemente menor que la del músculo intacto. Hacia 1910, lo mismo se había señalado en lo relativo a la levadura: mientras que las células enteras de levadura llevaban a cabo las reacciones respiratorias de manera muy rápida, inmediatamente después de la extracción la velocidad iba descendiendo al cabo de unos cuantos minutos hasta no ser de más de 2 o 3% de los valores *in vivo*. Estos descubrimientos sugirieron vigorosamente que algo más que unas simples moléculas en solución determinaba la respiración celular.

Otro problema era que la teoría de las enzimas de Buchner se basaba en la idea de que todas las enzimas eran proteínas, con lo

que asignaba a éstas un papel clave en todas las reacciones bioquímicas. Desde el punto de vista actual, esto podrá parecer que es un concepto avanzado pero, en la década de 1900, tanto los biólogos como los químicos no sabían mayor cosa acerca de la naturaleza de las proteínas. Por ejemplo, no estaba claro si las proteínas eran moléculas amorfas carentes de estructura regular o moléculas altamente estructuradas dotadas de composiciones definidas, como otros compuestos orgánicos. Aun cuando Buchner y sus contemporáneos sabían que la zimasa era una proteína, era un artículo de fe suponer *1)* que la zimasa tenía una estructura celular definida, la cual determinaba parte de su papel en la respiración, o *2)* que en todas las reacciones bioquímicas intervenían proteínas, como la zimasa. Muchos de los bioquímicos de fines de siglo rechazaron la teoría de las enzimas porque era muy poco lo que sabían acerca de las proteínas, las que para Buchner desempeñaban un papel esencial. Más adelante estudiaremos con mayor detalle el desarrollo de la química de las proteínas en su relación con la historia de la bioquímica. Baste aquí señalar que la falta de un conocimiento preciso y claro de las proteínas fue uno de los grandes factores de la oposición que se fue levantando contra la teoría enzimática de Buchner.

La crítica dirigida contra la teoría de las enzimas en los primeros años de la década de 1900 determinó un cambio en el ánimo de los bioquímicos. Este cambio de ánimo consistió en un resurgimiento de las ideas que ligaban la actividad respiratoria con la estructura celular y en una creciente desconfianza respecto de los intentos de describir procesos vitales tan complejos únicamente en términos de las reacciones químicas *in vitro*. Hacia 1912, el fisiólogo Max Rubner (1854-1932) podía afirmar que la acción enzimática se limitaba a unos cuantos tipos sencillos de reacciones químicas en las células, mientras que los procesos más complejos y fundamentales, como los de la respiración, representaban una actividad "vital". Para estudiosos como Hans Driesch, *vital* significaba algo metafísico, más allá de las leyes de la física y la química. Para otros, sin embargo, significaba únicamente la

organización material, estructural asociada a los sistemas vivientes.

Hacia estas fechas, entre 1908 y 1910, Otto Warburg (1883-1970) comenzó a investigar el problema de la respiración celular. Una breve investigación de su ingreso en el campo y, sobra decir, del curso de su desarrollo intelectual, nos revela muchas cosas acerca de este periodo de transición en la primera historia de la bioquímica.

Otto Warburg era hijo de un destacado físico alemán. Comenzó siendo discípulo de Emil Fischer y trabajó en la síntesis de los polipéptidos. Pero Warburg, desde un principio, sintió interés también por los problemas biológicos. Para formarse en biología, Warburg, como la mayoría de los bioquímicos de la época, fue a una escuela de medicina, y obtuvo su grado de doctor en esta disciplina en la Universidad de Heidelberg, en 1911. Durante sus estudios de medicina, el problema del cáncer llamó la atención de Warburg. En particular, despertó su curiosidad la observación de que las células cancerosas tenían una velocidad de respiración mucho mayor y se dividían con más velocidad que las células no cancerosas. La medición de la velocidad de respiración con precisión no sólo constituía un instrumento de diagnóstico para determinar si las células eran malignas sino que también proporcionaba un indicio de los posibles acontecimientos químicos subyacentes al cáncer. Pero era difícil estudiar individualmente las células de los organismos superiores, ya que dichas células se hallan ligadas unas con otras en los tejidos. En su búsqueda de un tipo de célula más conveniente en la cual estudiar los fenómenos químicos de la respiración y la división celular, Warburg manifestó la influencia de los estudios embriológicos de la escuela de la *Entwicklungsmechanik;* sobre todo de los trabajos sobre los huevos del erizo de mar que se estaban llevando a cabo en la estación zoológica de Nápoles. De tal modo, en 1908, Warburg fue a Nápoles para trabajar con Curt Herbst (1866-1946), el viejo amigo y colaborador de Hans Driesch y Morgan.

En esta ciudad, Warburg se lanzó al estudio de los fenómenos químicos que intervienen principalmente en la división celular. Fue durante la realización de este trabajo cuando comenzó a emplear mediciones de la velocidad respiratoria de las células como indicadoras de los cambios efectuados en los procesos químicos.

Varias influencias afectaron a Warburg entre 1908 y 1910. Una de ellas fue la estación de Nápoles, con su caleidoscopio de visitantes extranjeros y su emocionante atmósfera experimental. Más concretamente, en la estación de Nápoles Warburg mantuvo estrecho contacto con la tradición citológica en la que Herbst, Driesch y muchos otros se hallaban inmersos como parte de su trabajo embriológico. Gracias a estos contactos, Warburg adquirió un fuerte sentido del papel que desempeña la estructura celular en el mantenimiento y la modificación de fenómenos biológicos, como el del desarrollo.

En esos mismos años, quizá también mediante contactos en la estación de Nápoles, Warburg recibió la influencia de la escuela botánica encabezada por Julius Sachs. Durante décadas, esta escuela había venido estudiando la respiración en células vegetales enteras, con vistas al desarrollo de métodos experimentales cuantitativos y rigurosos para medir y caracterizar el proceso respiratorio. Finalmente, Jacques Loeb también influyó mucho en Warburg, con quien mantuvo una larga y perdurable amistad. (En Loeb, como se recordará, influyó también grandemente la escuela de fisiología vegetal de Sachs.) Los intentos realizados por Loeb para estudiar las propiedades fisicoquímicas de los huevos de erizo de mar durante la partenogénesis artificial fue un modelo de la clase de trabajo que Warburg deseaba emprender. Warburg y Loeb intercambiaron muchas cartas y, aun cuando sus planes de trabajar juntos en Nápoles y en Woods Hole jamás se realizaron, en su trabajo individual trataron de llevar a cabo clases de estudios semejantes. Para Loeb, Warburg fue un discípulo admirable y, para Warburg, Loeb fue el maestro reconocido de una nueva fusión entre la biología y la química.

Warburg empezó por estudiar la velocidad respiratoria de las células de erizo de mar que se estaban dividiendo. Hizo dos observaciones que tendieron a refutar la opinión (entre otros, del propio Loeb) de que el núcleo celular era el lugar donde se efectuaba la respiración. Primero, observó que la respiración de los embriones de los erizos de mar en la etapa de las ocho o las 32 células era aproximadamente la misma que la del huevo sin escindirse, aun cuando el número de células (y, por consiguiente, de núcleos) era considerablemente mayor. En segundo lugar, observó que los huevos fecundados a los que se les impedía dividirse desarrollaban también la misma velocidad de respiración elevada que a los que se les dejaba dividir normalmente. Warburg llegó a la conclusión de que el núcleo que se estaba dividiendo no era el sitio de la respiración. Esto ocurría en 1910. En abril de ese año, mientras se encontraba en la estación de Nápoles, Warburg realizó varias observaciones inesperadas que proporcionaron la clave acerca del sitio en que podría ocurrir la respiración. Inmediatamente después casi de la penetración de un huevo de erizo de mar por un espermatozoide puede verse cómo se levanta una *membrana de fertilización* desde la superficie del huevo, que opone una barrera a la entrada de nuevos espermatozoides. Simultáneamente, el huevo fecundado muestra un rápido aumento de la toma de oxígeno (la toma de oxígeno es una medida de la velocidad de respiración). Una segunda observación fue que una solución alcalina aumentaba la velocidad de toma de oxígeno sin aumentar aparentemente la alcalinidad del interior de la célula (citoplasma). Esto sugirió que el sitio de acción de la sustancia alcalina bien podría ser la superficie de la célula. Confirmaba esta hipótesis la observación de que los solventes orgánicos, que disolvían las membranas celulares, disminuían la velocidad de respiración cuando se añadían a células funcionales del erizo de mar. Warburg no pudo señalar con exactitud la manera en que la membrana podría actuar como superficie respiratoria, aun cuando supuso que podría intervenir en ello alguna clase de proceso electroquímico que producía una solubilidad selectiva de la

membrana para los iones de hidrógeno. Brilló por su ausencia, en la teoría de Warburg, toda mención de enzimas como la zimasa.

La teoría de la respiración de Warburg es un buen indicador tanto de las viejas como de las nuevas actitudes prevalecientes durante el surgimiento de la bioquímica en la primera década del siglo XX. Por su parte, su adhesión a una teoría de la respiración mediante la membrana refleja la fuerte influencia que la tradición citológica, con sus inclinaciones morfológicas, ejerció sobre él. Al mismo tiempo, vio con recelo la más reciente teoría de la zimasa. No se conocía la naturaleza de los "fermentos" como clase general y tampoco había quedado establecido claramente nada acerca del papel desempeñado por los fermentos en la respiración. Por eso a Warburg le pareció que la teoría de la enzima no era una explicación. Para él, se asemejaba mucho a las teorías del siglo XIX que "explicaban" el crecimiento de las semillas como consecuencia de la *virtus dormitiva*. Aun cuando parezca irónico visto desde la perspectiva de nuestros días, Warburg estaba tan convencido del punto de vista mecanicista y fisicoquímico en 1910 que no pudo aceptar lo que para él eran las características especulativas de la teoría enzimática que había formulado Buchner.

En 1912, Warburg se hallaba realizando algunas mediciones de células de levadura degradada por agentes como el tolueno que, entre otras propiedades, disuelven membranas. Le sorprendió descubrir que la mezcla degradada aún podía respirar, aunque con mucha mayor lentitud que antes. Además, cuando añadió narcóticos a los extractos la respiración se vio grandemente retardada. Estos descubrimientos sugirieron que el proceso de la respiración podría no estar asociado exclusivamente a las membranas (si es que lo estaba), sino que tal vez ocurría independientemente en el citoplasma líquido de la célula.

Para enfrentarse a estas diversas dificultades, Warburg desarrolló una teoría compleja propia en que hablaba de la acción de

un *Atmungsferment*. Warburg reconoció que gran número de reacciones químicas dentro de las células eran catalizadas probablemente por enzimas, pero sostuvo que estas reacciones eran relativamente poco importantes para la vida total de la célula. En su teoría del *Atmungsferment* Warburg combinó su creencia en la naturaleza química y molecular de las reacciones bioquímicas con las inclinaciones morfologistas que había heredado de la tradición citológica. En 1912, Warburg consideró al *Atmungsferment* una clase de proteína capaz de llevar a cabo la fermentación *in vitro,* aunque con velocidades grandemente reducidas. En la célula viva intacta, sin embargo, el *Atmungsferment* quedaba absorbido en estructuras celulares y "organizado" de manera que reaccionase con un máximo de eficacia. Aun cuando no sabía cuál era la naturaleza exacta de la compleja estructura celular del *Atmungsferment,* Warburg estaba convencido de que tal organización estructural era necesaria para el funcionamiento normal de las células. Con su teoría del *Atmungsferment,* Warburg llevó a cabo un intento explícito de combinar las teorías puramente química y puramente estructural de la actividad respiratoria y de la enzimática. En su mente, no existía una dicotomía entre los dos enfoques; ambos eran caras diferentes de la misma moneda. Los procesos vivos no podían ser descritos por la química sin la estructura celular, ni por la estructura celular sin la química. Warburg expuso su concepción unitaria con toda claridad en una carta que le escribió a Loeb en 1914:

> La cuestión se reduce siempre a esto: ¿acción celular o acción del fermento? Espero haber demostrado […] que no tenemos una verdadera dicotomía en esto: tanto los químicos de los fermentos como los biólogos tienen razón. La aceleración de las reacciones productoras de energía en las células es una acción de los fermentos *y* una acción de la estructura; no es que los fermentos *y* la estructura se aceleren sino que la *estructura acelera la acción del fermento*.

En los 20 años siguientes, entre 1914 y 1935, varios factores se combinaron para cambiar la concepción que se había formado Warburg de la teoría enzimática en general y del proceso de la respiración en particular. Uno de ellos fue el desarrollo de la química de las proteínas. Otro fue el creciente reconocimiento del papel desempeñado por los metales pesados en la catálisis bioquímica, sobre todo el descubrimiento de que el propio *Atmungsfer-*

ment contiene hierro catalíticamente activo. Para ver cómo el concepto bioquímico de la respiración se desarrolló a partir de las ideas más viejas y más morfológicas de Warburg, será necesario hacer una breve digresión que nos conduzca al crecimiento de la química de las proteínas entre 1900 y 1930.

Las sustancias proteínicas (albuminoides), como la clara de huevo, las mucosas y la gelatina, eran conocidas desde la Antigüedad. En 1838, el nombre de *proteína* (del latín *proteus,* "sustancia primera") se dio a los materiales albuminoideos por obra de Gerardus Johannes Mulder (1802-1880). Hacia las fechas en que Justus von Liebig escribió su *Animal Chemistry,* en 1842, se reconocía que las proteínas figuraban entre las sustancias más importantes que se encontraban en los sistemas vivos. El surgimiento de la química estructural[4] (especialmente de la orgánica) desde 1865 había aportado crecientes pruebas de que las moléculas, de cualquier clase que fuesen, no sólo tenían una composición definida sino también estructuras geométricas precisas. Hacia la década de 1870 se vio que la estructura geométrica afecta las propiedades químicas de las moléculas. Al mismo tiempo, los químicos orgánicos se estaban dando cuenta de que la manera más clara de demostrar la estructura real de una molécula consistía en sintetizarla directamente en el laboratorio, noción que dio origen en las décadas de 1860 y 1870 al campo conocido con el nombre de *química orgánica sintética*.

El estudio de las proteínas fue profundamente afectado por estos diversos movimientos dentro de la química orgánica. Entre 1860 y 1900 se reunió mucha información acerca de las propiedades físicas y químicas de las proteínas. Hacia fines del siglo xix, por ejemplo, se sabía ya lo siguiente: *1)* las proteínas tienen que ser moléculas relativamente grandes; *2)* las proteínas actuaban como coloides en solución; *3)* las propiedades químicas y físicas (como la solubilidad) de las proteínas podían alterarse irreversiblemente por el calor, la alteración física (como el batido de la clara de huevo) o mediante un tratamiento fuerte con ácidos o álcalis; *4)* las proteínas estaban estrechamente relacionadas con los metabolismos del nitrógeno y de la urea en gran número de

animales; *5)* las proteínas existían en multitud de diferentes tipos químicos, no sólo dentro de las diferentes clases de organismos sino en un mismo organismo, y *6)* las proteínas podían ser descompuestas en fragmentos más pequeños mediante la aplicación de ácidos o álcalis fuertes, mediante la oxidación con determinadas sales y por medio de la aplicación de enzimas digestoras de proteínas, como la tripsina o la pepsina.

Además, sin embargo, algunas otras observaciones habían hecho caer en la confusión los intentos de desarrollar una teoría de la estructura de las proteínas. Por ejemplo, se encontró que cuando se descomponían las proteínas mediante la aplicación de ácidos o de ciertas enzimas (el proceso de descomposición al que llamamos *hidrólisis*) se producían varios fragmentos de tamaños y composiciones diferentes. Además, estos fragmentos no siempre eran los mismos en los sucesivos tratamientos, incluso cuando se trataba de una misma proteína. Los químicos orgánicos sabían también de la existencia de unidades pequeñas, químicamente definibles, llamadas *aminoácidos,* resultantes de la descomposición de las proteínas. Sin embargo, la relación entre estos aminoácidos y la proteína grande seguía siendo un misterio.

Hacia fines de siglo, el problema medular de la química de las proteínas podía exponerse de la manera siguiente: ¿las proteínas son sustancias que poseen una estructura química precisa o son agregaciones de moléculas más pequeñas reunidas en toda una variedad de formas irregulares? Con esta pregunta se hallaba relacionado el ambiguo problema del papel químico desempeñado por las proteínas en los sistemas biológicos. Habían surgido dos corrientes principales de pensamiento para "explicar" la naturaleza de las proteínas. Una de ellas fue la escuela coloidal, cuyos principales exponentes fueron Wilhelm Ostwald y otros fisicoquímicos. La escuela coloidal sostenía que las proteínas eran moléculas grandes de proporción indefinida, formadas por agregaciones de agrupamientos menores. Como las proteínas carecían de composición definida, Ostwald alegó que era imposible estu-

diar su estructura química. En el pasado, Ostwald se había opuesto al crecimiento de la química estructural y alegado enérgicamente que los átomos carecían de existencia material. Por estas y otras razones, la escuela coloidal hizo a un lado el estudio de la *estructura* y concentró sus investigaciones principalmente sobre las propiedades físicas y químicas de las proteínas en solución.

Una segunda corriente sostuvo que las proteínas, como otras moléculas, estaban formadas por átomos ordenados en proporciones definidas. Especialmente entre 1900 y 1910 esta escuela estuvo dominada por la obra de un químico especializado en proteínas: Emil Fischer (1852-1919).

Luego de una abortada incursión en el mundo de los negocios, Fischer, hijo de un rico comerciante, ingresó en la Universidad de Bonn, en 1871, para estudiar química con Frederick August Kekulé, el gran maestro de la química orgánica estructural. Después de obtener su doctorado en la Universidad de Estrasburgo, en 1874, Fischer enseñó en las universidades de Erlangen y de Würzburg y más tarde fue nombrado profesor de química en la Universidad de Berlín, en 1892. Por sus primeros trabajos sobre la determinación de las estructuras químicas tanto de las proteínas como de los hidratos de carbono, Fischer obtuvo en 1902 el Premio Nobel de Química. Varios años antes de obtener esta distinción (1899) se había consagrado al estudio detallado de las proteínas. Apoyándose en el punto de vista del químico estructural, Fischer estaba convencido de que las proteínas, como todas las demás moléculas, no eran estructuras indefinidas sino que tenían composición precisa y un claro ordenamiento geométrico, que podrían determinarse con sólo emplear el método adecuado para ello.

Fischer se interesó en las proteínas, en gran medida, a causa de la influencia de la fisiología. Como escribió en un artículo de 1906:

> Como las proteínas intervienen de una u otra manera en todos los procesos químicos del organismo vivo, podemos confiar en obtener información altamente significativa para la química biológica de la eluci-

dación de su estructura y sus transformaciones. Por lo tanto nada tiene de sorprendente que el estudio de estas sustancias, del que se han apartado en gran medida los químicos […] haya sido cultivado por los fisiólogos en grado creciente y con éxito innegable. No obstante, jamás cupo la menor duda de que la química orgánica, cuya cuna habían sido las proteínas, habría de volver a ellas finalmente. Ha existido y sigue existiendo sólo una diferencia de opinión en lo tocante a la fecha en que tendrá éxito la colaboración entre biología y química.

En la utilización de la química estructural para el estudio de las proteínas Fischer vio la posible colaboración futura de la biología y la química. Dirigió gran parte de sus esfuerzos de los 15 años siguientes a alcanzar esta meta.

Cuando Fischer comenzó su trabajo sobre las proteínas se conocían cerca de una docena de aminoácidos resultantes de la descomposición de proteínas. Fischer estaba convencido de que los aminoácidos eran los bloques de construcción de las moléculas de proteínas. El problema fundamental que se le presentaba era deducir la estructura de la proteína intacta del análisis de los productos de la fragmentación. De hecho, tal ha sido la tarea fundamental de toda la química de proteínas hasta el momento actual. La dificultad principal que presentaba la realización de esta tarea era que no se conocían métodos satisfactorios para separar unos de otros los diversos productos de la fragmentación. En 1901 Fischer ideó una técnica extremadamente importante. Encontró que la modificación química de los productos de la fragmentación (es decir, los aminoácidos) mediante un proceso llamado *esterificación* permitía separar un tipo de aminoácido de otro mediante destilación sin alterar sus composiciones químicas generales. Mediante este método, Fischer no sólo mostró que varios aminoácidos existían como partes de la fragmentación de las proteínas sino que, mediante la obtención de muestras relativamente puras, podía estimar la cantidad de cada tipo de aminoácido en una determinada proteína. Luego, Fischer combinó esta técnica con una serie de procedimientos laboriosamente desarrollados con los que se podían sintetizar aminoácidos individuales y unirlos después en unidades pequeñas llamadas *dipéptidos, tripéptidos* y así sucesivamente. A partir de estos estudios, Fischer desarrolló la teoría del *enlace peptídico,* el encadenamiento químí-

co por el cual todos los aminoácidos se unen para formar sus respectivas proteínas.

Hacia 1907 Fischer había podido utilizar sus métodos de síntesis para producir una unidad de 18 aminoácidos (formada por tres unidades de leucina y 15 de glicina), a la cual por su tamaño la llamó *polipéptido*. Para alcanzar la meta de la síntesis de las proteínas, Fischer y otros investigadores idearon numerosos métodos químicos. Fischer estaba convencido de que el polipéptido por él sintetizado artificialmente tenía muchas propiedades semejantes a los polipéptidos naturales (aun cuando las proteínas naturales tienen más de 18 aminoácidos). Como escribió en 1907: "No puedo menos de pensar que (esta unidad de 18 aminoácidos) representa un producto muy estrechamente emparentado con las proteínas, y creo que mediante la continuación de esta síntesis [...] habremos de llegar hasta el grupo de las proteínas".

Fischer combinó en este trabajo dos procedimientos químicos muy diferentes pero complementarios: *1)* la descomposición de proteínas nativas en aminoácidos individuales y la separación de estos aminoácidos para obtener un análisis cuantitativo, y *2)* la reunión de los aminoácidos para producir polipéptidos semejantes a proteínas. Era el método clásico de la química orgánica (derivado originalmente de la física) utilizado para investigaciones relacionadas con la biología.

Sin embargo, el desarrollo de la teoría proteínica durante la primera década del siglo XX tropezó con algunos problemas. Uno de ellos fue el hecho de que los métodos de Fischer sólo le permitían combinar algunos aminoácidos para formar polipéptidos. Su primera cadena de un polipéptido de 18 unidades contenía sólo dos clases de aminoácidos (leucina y glicina). La mayor parte de las proteínas naturales contenía una amplia variedad de aminoácidos. El segundo fue que su procedimiento de separación, aunque permitía el análisis cuantitativo del número y la clase de aminoácidos de las proteínas nativas, no arrojaba infor-

mación acerca de la configuración física de estas unidades en la cadena intacta.

El descubrimiento de que cualquier clase particular de proteína rinde siempre aproximadamente la misma cantidad de cada tipo de aminoácido indicaba que las proteínas tenían estructuras definidas y repetibles. A medida que fue aumentando el número de químicos orgánicos que utilizaban los procedimientos de Fischer, se hizo patente que la escuela coloidal carecía de sólidas razones para afirmar que la naturaleza de todas las proteínas era la de agregados indefinidos. Además, la fe de Fischer en la realidad estructural de los átomos ofrecía una ruta más segura e interesante para la investigación que el idealismo agnóstico y engorroso de los fisicoquímicos. A Jacques Loeb, entre otros, la obra de Fischer le pareció estimulante e impresionante. Mostraba, según Loeb, que los procesos vivientes tienen la posibilidad de ser reducidos a interacciones puramente químicas.

La concepción molecular de las proteínas de Fischer se convirtió en elemento importante del surgimiento de la teoría enzimática en las dos primeras décadas del siglo xx. Se descubrió que muchos "fermentos" eran proteínas o sustancias semejantes a proteínas. No obstante, por carecer de pruebas palpables de que las proteínas fuesen en efecto moléculas de una composición precisa, había sido difícil siempre interpretar su papel catalítico en términos químicos estrictos. Los químicos más progresistas y entusiastas, los jóvenes que después de 1897 habían abrazado la teoría de la zimasa de Buchner, encontraron en el trabajo de Fischer una confirmación notable de la opinión de que todas las reacciones bioquímicas y fisiológicas estaban controladas por enzimas específicas.

Sin embargo, una ironía se halla encerrada en la obra de Fischer sobre los polipéptidos, durante este periodo. El propio Fisher no se dio mayor cuenta de las enormes implicaciones que su teoría de los polipéptidos tenía para una teoría de las enzimas. Aun cuando creyese que las proteínas en general casaban bien

con la teoría de los polipéptidos que estaba desarrollando, no creyó: *1)* que todas las enzimas, o siquiera la mayoría de ellas, fuesen proteínas, o *2)* que la especificidad de las enzimas estribase en sus porciones proteínicas. Por ejemplo, en 1907 Fischer (y otros) habían alegado que las enzimas no eran en verdad proteínas específicas sino pequeñas moléculas catalíticas que se adherían a una cierta sustancia coloidal semejante a la proteína. En efecto, en ese mismo año, Fischer se enredó en una controversia acerca de si la enzima llamada *sacarosa* (que cataliza la descomposición de algunos azúcares) era o no una proteína. Fischer argumentó que el componente proteínico de la sacarosa parecía ser no específico y químicamente separable del componente catalítico. De este modo, la proteína era una especie de transportador pasivo que nada tenía que ver con el proceso de catálisis. Aunque Fischer no era partidario de la escuela coloidal, a principios de la década de 1900 no podía deshacerse de algunas de sus ideas. En las primeras décadas del siglo xx existió una fuerte barrera que impedía entender que la catálisis era efectuada por algunas moléculas grandes, como las de las proteínas. En aquel tiempo, a la mayoría de los investigadores les parecía que los catalizadores orgánicos debían ser moléculas muy pequeñas, es decir, como las de los catalizadores inorgánicos, como el platino.

El trabajo de Fischer dejó tras de sí un legado múltiple. Sus métodos cuantitativos exactos fijaron un nuevo estándar tanto para la química orgánica en general como para la química de las proteínas en particular. Estos métodos comenzaron a ejercer influencia considerable en las esferas de la bioquímica que, a comienzos del siglo xx, mantuvieron contacto con los trabajos sobre proteínas. Los métodos de Fischer, especialmente las síntesis peptídicas artificiales, abrieron también una nueva vía de estudio de las proteínas como moléculas de proporciones exactas y definidas (es decir, análisis y síntesis). Al mismo tiempo, el trabajo de Fischer no había logrado mostrar de manera concluyente que las proteínas grandes naturales estaban ligadas por enlaces peptídi-

cos, como era el caso del péptido sintético de 18 unidades generado en el laboratorio. En las dos décadas subsiguientes a 1907, fue aún muy posible considerar las proteínas como moléculas indefinidamente estructuradas que, en su estado natural, eran muy diferentes de las sustancias artificiales producidas por Fischer en su laboratorio. Entre 1910 y 1935, varias líneas de trabajo condujeron a una creciente aceptación de la idea de que las proteínas eran moléculas estructuradas específicamente y de composición atómica definida.

Una de esas líneas se consagró al estudio del tamaño y la forma —las propiedades físicas— de las proteínas. Fischer y sus contemporáneos habían aseverado que ninguna proteína tenía un peso molecular mayor de 5 000. Pero, en 1917, un químico danés, Søren Sørensen (1868-1939) realizó una serie de estudios de la presión osmótica en soluciones de proteínas. Sus cálculos lo llevaron a afirmar que algunas proteínas, como la de la albúmina de huevo, tenían un peso molecular de más de 34 000 (el valor que se le asigna en la actualidad es de cerca de 45 000). Sin embargo, en 1925, un fisicoquímico sueco, Theodor Svedberg (1884-1971), introdujo una técnica totalmente nueva que revolucionó la determinación de los pesos moleculares en moléculas grandes. Ideó un aparato al que llamó *ultracentrífuga,* en el que se podía hacer girar a muy elevadas velocidades soluciones de varias moléculas. Cuanto más densa es una molécula, tanto más rápidamente se separará a velocidades muy altas. Con unas cuantas suposiciones acerca del tamaño y de la densidad, Svedberg pudo calcular con exactitud los pesos moleculares de las proteínas. Mostró que proteínas como la hemoglobina tenían pesos moleculares de hasta 66 000 y más. El método de la ultracentrifugación, utilizado todavía hoy para obtener valores precisos de los pesos moleculares, mostró, por consiguiente, que las proteínas eran moléculas muy grandes, mucho más de lo que se había supuesto en los primeros años del siglo XX. Y, como los mismos valores se obtenían de la misma proteína, los descubrimientos de

Svedberg fueron otra indicación de que las moléculas de proteínas poseían un tamaño y una composición definidos.

A mediados de la década de 1920 la escuela coloidal comenzó a extinguirse. No obstante, varios problemas se les planteaban aún a quienes trataban de demostrar más positivamente la composición precisa de las moléculas de proteína. Uno de ellos fue la dificultad que encerraba la purificación de las proteínas, el asegurarse de que cualquier muestra analizada fuese un solo tipo de molécula proteínica. Otro fue el problema de separar adecuadamente los productos de la fragmentación (cada uno de los aminoácidos) de las proteínas grandes. Un tercero fue la imposibilidad de sintetizar los péptidos que contenían todos los aminoácidos en el laboratorio. Entre 1920 y 1950, una serie de avances comenzó a resolver algunos de estos problemas.

Uno de esos avances fue el perfeccionamiento de un método para la cristalización de proteínas. La primera cristalización con éxito la efectuó James B. Sumner (1887-1955), quien en 1926 produjo cristales de la enzima llamada *ureasa* (que transforma la urea en bióxido de carbono y amoniaco). En 1935, un químico estadunidense J. H. Northrup (1891-[1987]) cristalizó con éxito otra proteína, una enzima común, la pepsina (enzima que digiere proteínas). Los cristales son ordenamientos, en forma de rejillas de moléculas, que se pueden formar sólo cuando un único tipo (una única forma y tamaño) de molécula se halla presente. La capacidad de cristalizar una sustancia significa que es posible obtener dicha sustancia en forma virtualmente pura.

Otro avance fue el perfeccionamiento de los métodos para sintetizar péptidos por dos químicos alemanes, Max Bergmann (1886-1944) y Leonidas Zervas (1902-[1980]). En 1932 idearon técnicas con las cuales toda una variedad de tipos de aminoácidos podía incorporarse con éxito, a voluntad, en péptidos artificiales. La importancia de su trabajo estribó en el hecho de que, mediante la aplicación de estos métodos pudieron sintetizar polipéptidos que se parecían más, por tamaño y composición, a las

proteínas naturales. La capacidad de sintetizar una sustancia en particular ha sido siempre una poderosa herramienta de la química; si es posible sintetizar una molécula dada mediante técnicas de laboratorio, se ratifica poderosamente la teoría del ordenamiento atómico de esa molécula.

Un tercer avance consistió en el perfeccionamiento de la técnica de la cromatografía. Descubierta en 1906 por un químico ruso, Michael Semenovich Tswett (1872-1919), la cromatografía es una manera de separar una mezcla de sustancias que consiste en sacar provecho de sus capacidades (relativamente) diferentes de pasar de una solución y quedar adsorbidas en una superficie sólida. Por ejemplo, a una solución de tintes diversos se le permite desplazarse por una tira de papel absorbente o se le hace bajar por una columna de resina o almidón apelmazados. Cada tipo de tinte, como es molecularmente diferente de los demás tipos, tendrá su propia tendencia característica a mantenerse en solución (a medida que se vaya desplazando por el papel o bajando por la columna) o de adsorberse en superficie sólida. De tal modo, al cabo de un tiempo, todas las moléculas de cada tipo de tinte se adsorberán en el mismo sitio del papel o de la columna, y crearán un conjunto homogéneo de bandas (en este caso) de diferentes colores de tintes. A principios de la década de 1940, dos químicos ingleses dedicados al estudio de las proteínas, se percataron del valor de esta técnica para separar los diversos productos de la fragmentación de las proteínas. Archer J. P. Martin (1910-[2002]) y Richard L. M. Synge (1914-[1994]) hicieron la cromatografía de una mezcla heterogénea de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos y así sucesivamente, resultante de la hidrólisis de las proteínas naturales. Este método produjo resultados asombrosamente exactos y sencillos. La significación principal de la cromatografía estribó en la facilidad con que subsecuentemente permitió el aislamiento y las determinaciones cuantitativas de los diferentes tipos de aminoácidos contenidos en cualquier proteína.

A consecuencia de estos avances, un grupo de químicos en Inglaterra, dirigidos por Frederick Sanger (1918-[2013]), emprendió a mediados de la década de 1940 la tarea de trazar el ordenamiento completo, detallado de los aminoácidos en una proteína. Eligieron la hormona llamada *insulina,* en parte debido a su ubicuidad (se encuentra en todos los mamíferos) y en parte debido a su tamaño pequeño en relación con otras proteínas. Sanger y su grupo utilizaron toda una variedad de métodos para descomponer la insulina, con lo que obtuvieron, con cada método, diferentes clases de productos de fragmentación. Por ejemplo, utilizando la pepsina, enzima que digiere las proteínas, siempre obtuvieron una preponderancia de fragmentos de algunos aminoácidos; utilizando la tripsina (otra enzima que digiere proteínas) obtuvieron fragmentos de otro tipo de aminoácido. Utilizando un ácido fuerte, por otra parte, conseguían una variedad de fragmentos mucho más fortuita. Dedujeron de esto que: *1)* la hidrólisis por ácido rompe los enlaces peptídicos al azar, mientras que *2)* las enzimas que digieren proteínas son específicas y rompen los enlaces peptídicos sólo alrededor de algunos aminoácidos. Hasta aquí, nada tenía de nuevo el método cromatográfico de Sanger para separar los productos de la fragmentación. Una vez que Sanger y sus colaboradores aislaban cada fragmento, podían luego caracterizarlo químicamente (identificar el tipo o los tipos de aminoácidos que contenía) y determinar la cantidad presente. De esta manera, mediante la identificación de centenares de fragmentos y la determinación de la frecuencia de cada fragmento, Sanger pudo exponer finalmente no sólo el número y la clase de cada uno de los aminoácidos de la insulina sino también el orden específico de sus enlaces.

La dificultad de esta tarea en 1945 ha sido equiparada por el propio Sanger con la reconstrucción de un automóvil completo examinando sólo chatarra en un "deshuesadero" de automóviles. La clave, según Sanger, es encontrar fragmentos de dos o más aminoácidos unidos, que sería como encontrar entre los hierros viejos una rueda aún pegada a su eje. Esto sugiere que las dos

partes se hallan unidas en el automóvil intacto. De manera semejante, cuando se encuentran unidos tres aminoácidos varias veces entre los productos de la fragmentación de la insulina es posible sacar en conclusión, como lo hizo Sanger, que estos tres aminoácidos estaban juntos en la molécula intacta. Sin la cromatografía, habría sido imposible separar dos aminoácidos de los fragmentos de tres aminoácidos con alguna seguridad. Así, a mediados de la década de 1940, Sanger y su grupo trazaron la secuencia de los aminoácidos de la insulina de una especie, la vaca (como la que se ve en la figura VI.2.). La molécula consta de un total de 51 aminoácidos ordenados en dos cadenas polipeptídicas (llamadas *a* y *b*) entrelazadas mediante enlaces bisulfúricos (azufre con azufre). El trabajo de Sanger mostró por primera vez que las proteínas eran polímeros de aminoácidos ligados por enlaces peptídicos.

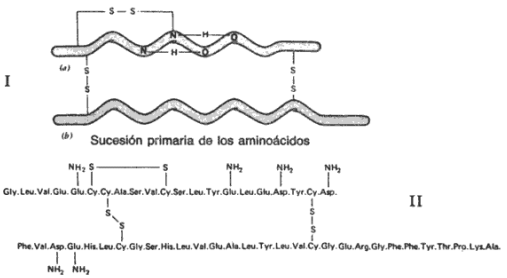


FIGURA VI.2. *La estructura primaria de la proteína insulina. I, muestra el esquema básico de la molécula; II, la sucesión real de aminoácidos. La molécula de insulina está formada por dos cadenas de polipéptidos conectadas entre sí por enlaces químicos entre grupos sulfurosos (los enlaces S-S que se muestran verticalmente). La insulina fue la primera proteína a la que se le determinó la sucesión exacta de aminoácidos. [Tomado de* The Molecular Basis of Evolution, *2ª ed., por C. B. Anfinsen, 1963. Con permiso del autor.]*

Sin embargo, el trabajo de Sanger estableció solamente la secuencia de los aminoácidos de la insulina. No proporcionó ningún indicio acerca de la estructura tridimensional de las cadenas *a* y *b:* ¿eran largas y como cuerdas, estaban arrolladas, dobladas sobre sí mismas u ordenadas esféricamente? El desarrollo de los conceptos de la estructura tridimensional de las proteínas se ajustó a dos líneas durante las décadas de 1930 y 1940. Una de ellas fue el trabajo teórico de Linus Pauling (1901-[1994]) sobre el arrollamiento proteínico; la otra fue el análisis empírico y teórico de los datos sobre difracción de los rayos X en cristales especí-

ficos de proteínas llevado a cabo por Max Perutz (1914-[2002]) y John C. Kendrew (1917-[1997]).

A mediados de la década de 1930, un químico estadunidense, Linus Pauling, desarrolló una nueva concepción de la estructura de las proteínas a partir de su teoría general del enlace químico. Químico teórico de enorme penetración, Pauling mostró que cierto número de tipos de enlaces químicos actúan dentro de las moléculas y entre éstas y los grupos moleculares de la macromolécula como la proteína. En particular, desarrolló la noción de *interacciones débiles,* fuerzas de atracción entre átomos y grupos de átomos que son menos fuertes (y, por lo tanto, más fáciles de romper) que los llamados *enlaces covalentes* (los enlaces peptídicos son covalentes). Mientras que un ligero aumento en factores como los de la temperatura a la acidez de una solución no serán suficientes para romper los enlaces peptídicos, se mostró que sí ejercían efectos muy importantes en algunas de las propiedades físicas y químicas de las proteínas. Sin embargo, cuando el cambio es ligero, la inversión de las condiciones dio lugar a una reversión de la proteína a sus propiedades normales. Pauling y su colega A. E. Mirsky (1900-1974) propusieron en la década de 1930 que la cadena de aminoácidos de las proteínas no era simplemente una molécula larga, en forma de hilo, sino que se pliega sobre sí misma de varias maneras. Los pliegues, alegaron, son siempre precisos, pues los mantienen enlaces químicos débiles entre agrupamientos colindantes de los aminoácidos. Un tipo de interacción débil, llamado *enlace hidrogénico,* se destacaba particularmente. Proporcionaba a la cadena de aminoácidos una de sus más importantes configuraciones geométricas, la llamada *hélice alfa*. Ésta se suele representar como una suerte de tirabuzón o resorte. Los enlaces de hidrógeno son decisivos para el plegamiento de la proteína hasta formar la hélice alfa. El modelo de Pauling y Mirsky casaba bien con los datos químicos, como los obtenidos de los estudios sobre desnaturalización y renaturalización mediante calor y acidez; también casaban bien con datos posteriores, proporcionados por los estudios de difracción de rayos X

en las proteínas cristalinas. La significación del concepto *hélice alfa* fue doble: *1)* proporcionó la primera evidencia clara de que las proteínas tenían una estructura tridimensional ordenada con precisión, y *2)* aportó un método que habría de ser cada vez más útil a los químicos que trabajaban con proteínas para determinar la arquitectura molecular: la construcción de modelos químicos. A consecuencia del trabajo de Pauling quedó establecido, a principios de la década de 1940, que las proteínas tenían una estructura tridimensional, que era tan importante para la determinación de su función como el ordenamiento específico de los aminoácidos. Se había hecho patente que cada tipo de proteína tenía una configuración molecular definida; el concepto coloidal conservó poca influencia sobre los químicos o bioquímicos hacia estas fechas. Otros avances en el campo de la química de las proteínas, sobre todo los trabajos sobre cristalografía de rayos X, serán objeto de nuestra atención en relación con la biología molecular del periodo de 1940 a 1960, en el capítulo VII.

Estos avances ejercieron gran influencia en el desarrollo de los conceptos de ruta metabólica, en la década de 1920, sobre todo en lo relativo a la idea de catálisis enzimática.

Los estudios de Warburg sobre la respiración sugirieron que el *Atmungsferment,* presente en el huevo y ligado a alguna estructura celular, era lo que determinaba la capacidad de la célula para oxidar rápidamente alimentos. En el periodo siguiente a 1910, sin embargo, varios otros descubrimientos comenzaron a modificar las ideas de Warburg.

La idea inicial provino del trabajo en su propio laboratorio. En 1913, un joven ayudante de Warburg, Otto Meyerhof, se hallaba utilizando la técnica estándar para medir cuánto bióxido de carbono era producido durante la respiración de huevos de erizo de mar: el desplazamiento del CO_2 de la solución mediante el ácido tartárico. Meyerhof observó que el ácido tartárico, lo mismo que el ácido cítrico, reducían la velocidad de oxidación, en tanto que los dos ácidos se oxidaban. Ya se sabía por aquellas fechas que esos dos ácidos podían quelatar metales pesados (es decir, enlazar los iones metálicos y quitarlos del sitio de la reacción). Estos resultados sorprendieron a Warburg quien sacó en conclusión que la sustancia celular contenía un catalizador que provocaba la oxidación de los ácidos tartárico y cítrico, por lo demás estables. Este catalizador parecía ser notablemente semejante al *Atmungsferment*. Investigaciones posteriores de este notable fenómeno revelaron que el catalizador que había apresurado la oxidación del ácido tartárico: *1)* era estable al calor (es decir, seguía actuando aún después de haber sido sometido a temperaturas elevadas), y *2)* parecía contener el elemento hierro. Para comprobar la hipótesis de que era en efecto el hierro (del que se sabía que existía "huella" en grandes cantidades en el huevo del erizo de mar) el que estaba actuando como catalizador de la oxidación, Warburg y Meyerhof añadieron sales de hierro a una suspensión de huevos de erizo de mar. Observaron un incremento de la velocidad de respiración (medida por la cantidad de CO_2

producido). La duplicación de las sales de hierro aumentó al doble la velocidad de respiración. Parecía evidente que el hierro podía ser el catalizador real.

Aunque Warburg se dio cuenta de que estos resultados podían tomarse como confirmación de la hipótesis enzimática de la respiración, al principio se mostró más conservador. No podía llevarse a sí mismo a admitir la posibilidad de que un agente puramente químico (átomos de hierro) fuese capaz de promover catalíticamente un proceso biológico sin la intervención de estructuras biológicas. De este modo, la vieja teoría del *Atmungsferment* siguió descollando en su pensamiento. Mientras tanto, el papel desempeñado por el hierro en la respiración intrigó grandemente a Warburg y se puso a estudiarlo con más atención.

Uno de los primeros problemas abordados por Warburg fue idear un método más preciso para la determinación de la velocidad de respiración. El método más viejo, el de la medición de la cantidad de bióxido de carbono producida por el desplazamiento del ácido tartárico, era torpe y poco preciso, sobre todo porque el CO_2 es soluble en agua. A principios de la década de 1920, Warburg decidió medir no el bióxido de carbono producido por la respiración, sino el oxígeno consumido. Para conseguirlo, diseñó un aparato llamado *respirómetro,* una modificación del cual es la que vemos en la figura VI.3. En este aparato, las células o los sistemas enzimáticos libres cuya respiración se quiere medir se colocan en una vasija de reacción especial (como se ve a la derecha en el grabado). En el cuerpo principal de la vasija de reacción se halla el medio que contiene células vivas o el sustrato que se quiere oxidar. En el centro de esta vasija hay un pozo que contiene una sustancia (como el hidróxido de potasio, KOH) que absorbe bióxido de carbono; la vasija de reacción está conectada con un tubo de manómetro que tiene mercurio en el brazo en forma de *U,* y todo el aparato se halla completamente aislado del exterior. A medida que se efectúa la respiración, se consume oxígeno y se produce bióxido de carbono. Como el bióxido de car-

bono es absorbido por el KOH del centro del pozo, se produce un vacío parcial que hace elevarse al fluido del brazo derecho del tubo del manómetro. La magnitud de esta elevación es proporcional a la cantidad de oxígeno consumida e indica, por lo tanto, la velocidad de respiración.

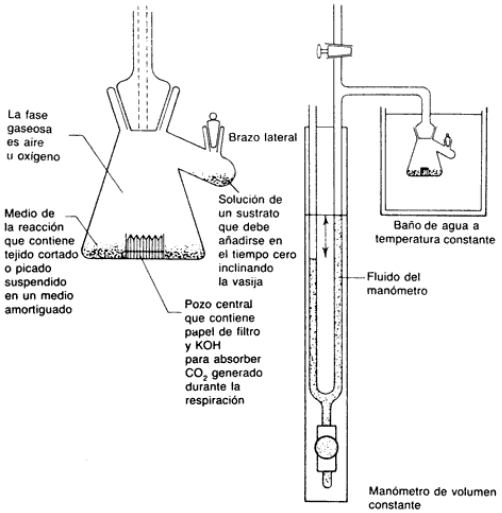


FIGURA VI.3. *Forma modificada del aparato de Warburg para medir el consumo de oxígeno en los cortes de tejidos, los huevos de erizo de mar, etc. La incubación se efectúa en la vasija de reacción (arriba, a la derecha). (A la izquierda tenemos un dibujo amplificado.) Inclinando toda la vasija, el sustrato, contenido en el brazo lateral, puede añadirse a las células que se están incubando. Pueden colocarse inhibidores u otras sustancias en el brazo lateral, en vez del sustrato. [Tomado de Lehninger,* Biochemistry, *Woeth, Nueva York, 1970. Reimpreso con permiso.]*

Uno de los problemas que había agobiado a muchos de los trabajadores dedicados al estudio de la respiración celular, en las primeras décadas del siglo xx, fue el que creaba el uso de grandes trozos de tejido (en aquellas fechas era imposible medir la respiración de células aisladas). El problema consistía en que las células situadas más hacia el interior de un trozo reciben los nutrientes (o cualquier otra cosa añadida al medio) sólo por difusión; esto significa que las células de todo el trozo rara vez respiran a la misma velocidad; significa también que carecemos de una manera segura de determinar, en tales circunstancias, el tiempo en que comienza realmente la reacción respiratoria. Tales limitaciones son especialmente notables cuando se quiere estudiar reacciones químicas específicas dentro de las células mismas. Warburg ideó

un método sencillísimo para hacer cortes de tejido que sólo tuviesen unas cuantas capas de células de espesor. Este procedimiento redujo a un mínimo el problema de la difusión, pues al cabo de muy poco tiempo después de que el corte entraba en contacto con el medio, todas las células habían absorbido el nutriente u otras sustancias de la vasija de reacción. Al mismo tiempo, la reacción podía detenerse casi instantáneamente mediante el añadido de un inhibidor. En conjunción con el respirómetro, la técnica de cortes delgados de tejidos permitió determinar con gran exactitud el punto preciso de iniciación o conclusión de una reacción bioquímica dentro de las células vivas.

Para determinar el papel desempeñado por el hierro en relación con la respiración en general, y con el *Atmungsferment* en particular, Warburg combinó mediciones de las células vivas con: *1)* estudios de sistemas modelo químicos (no biológicos), y *2)* análisis espectroscópicos de los pigmentos respiratorios activos aislados de células que respiraban.

El uso de sistemas modelo de la física o la química como medio para la comprensión de procesos biológicos ha sido siempre un enfoque tentador, aun cuando engañoso a menudo. Loeb lo empleó en su analogía de la conducta animal con la del perro de ojo de selenio, y los neurofisiólogos, en los últimos 30 años, frecuentemente han utilizado modelos de circuito eléctrico para describir las interrelaciones del sistema nervioso de animales. El uso de tales analogías se basa en la opinión de que los procesos que parecen semejantes en su conducta general pueden funcionar también de manera semejante en sus pormenores. A veces esto es cierto. Sin embargo, con mucha mayor frecuencia no lo es. Interpretar literalmente las analogías es un error en el que han caído a menudo los biólogos. Pero Warburg tuvo suerte en este caso.

Para su sistema modelo, Warburg utilizó un catalizador de hierro obtenido calentando hemoglobina hasta el punto de incandescencia, con lo que produjo una sustancia llamada *carbón de*

hemina.[5] Esta sustancia podía catalizar cierto número de reacciones de oxidación *in vitro;* de este modo, se comportaba de manera muy semejante a la enzima respiratoria que Warburg había aislado en las células vivas. De hecho, los dos sistemas parecían tener mucho en común. Por ejemplo, si se añadía carbón de hemina a una solución de aminoácidos en presencia de oxígeno molecular, este último se absorbía y transfería a los aminoácidos, con lo que se obtienen varios productos de la oxidación. Más sorprendente aún fue que Warburg descubriese que el monóxido de carbono y la cianida, que desde hacía tiempo eran conocidos como inhibidores de la respiración, bloqueaban también la acción oxidante del carbón de hemina. Al igual que en la respiración natural, huellas de monóxido de carbono o de cianida eran suficientes para inhibir por completo la actividad catalítica del carbón de hemina. Además, los efectos inhibidores del monóxido de carbono resultaron reversibles en ambos sistemas; es decir, los efectos inhibidores del monóxido de carbono podían invertirse en ambos casos, aumentando la cantidad de oxígeno presente en el sistema.

Una semejanza final se encontró en los efectos diferenciales de la luz y la oscuridad sobre la inhibición producida por el monóxido de carbono en los dos sistemas. Desde fines de la década de 1890 se había sabido que el efecto inhibidor del monóxido de carbono sobre sustancias que contuviesen hierro, sin exceptuar la hemoglobina, se invierte en condiciones de iluminación. En la oscuridad, el monóxido de carbono se pega a los sitios de enlaces del hierro; a la luz, el monóxido de carbono se separa del hierro. Warburg sometió tanto a células de levadura que respiraban como al sistema modelo (carbón de hemina) al monóxido de carbono y luego iluminó y oscureció sucesivamente la vasija de reacción. Encontró que los dos sistemas respondían de manera idéntica, siendo inhibidos y estimulados en las mismas proporciones por la oscuridad y la luz, respectivamente.

Todos estos resultados le sugirieron fuertemente a Warburg que la enzima que contenía hierro, encontrada por él en el huevo del erizo de mar en 1914, la levadura y otras células era determinante de la respiración celular. Además, llegó a la conclusión de que la porción que tenía hierro de la enzima respiratoria era la activa en el sitio catalítico de la enzima.

A mediados y fines de la década de 1920 Warburg se encontraba en situación muy semejante a la de Morgan y su grupo entre 1915 y 1930. Los que trabajaban con la *Drosophila* habían visto los evidentes paralelismos que se daban entre la teoría mendeliana y los hechos citológicos de la conducta cromosómica. Pero fue hasta 1931, en que se hizo el descubrimiento de los cromosomas de la glándula salival, cuando la observación directa mostró que los fenómenos eran realmente parte del mismo proceso. De manera semejante Warburg tenía necesidad de algún método directo para mostrar que, en efecto, era la enzima ferrosa de las células de levadura la que interactuaba con el oxígeno, el monóxido de carbono y la cianida, de la misma manera que la observada en el caso del carbón de hemina. Por supuesto, un método obvio habría sido aislar la enzima ferrosa de la levadura o de otros tipos de células en concentración suficiente para realizar estudios químicos con ella *in vitro*. Como se podían producir cantidades suficientes de carbón de hemina, tal método podría haber aportado evidencias directas para la comparación. Pero no era nada sencillo aislar una enzima o una proteína específicas en las décadas de 1920 y de 1930. Warburg se dio cuenta de que la enzima que contenía hierro existía en cantidades tan pequeñas que aislada sería una tarea de muy largo alcance y tediosa. Pero se percató de la posibilidad de emplear otro método: el *principio físico de la espectrofotometría*.

Si se hace pasar luz por una solución de varios átomos, iones o moléculas, cada tipo de sustancia en solución absorberá determinadas longitudes de ondas de luz y permitirá el paso de otras. Se puede usar una célula fotoeléctrica colocada en el otro lado de la

solución para determinar la cantidad de luz absorbida en cada longitud de onda. Si la cantidad de luz absorbida se lleva a una gráfica en la que aparezcan diferentes longitudes de onda, se obtiene un espectro de absorción. El espectro es característico de cada tipo de molécula en solución. La ventaja de este método es que es independiente de la cantidad de una determinada sustancia en solución, y puede emplearse también en mezclas heterogéneas. Warburg utilizó la espectrofotometría para estudiar la acción de la enzima respiratoria *in vivo,* y comparó sus resultados con los datos *in vitro* del carbón de hemina. Los resultados de los dos espectros de absorción, correspondientes unos a la combinación de monóxido de carbono con la enzima respiratoria, y relativos los otros al monóxido de carbono combinado con el carbón de hemina, son los que se ven en la figura VI.4. Como muestran las gráficas, los espectros son notablemente semejantes. Estos resultados le proporcionaron a Warburg su "experimento decisivo". Podía ahora sacar la conclusión de que el modelo del carbón de hemina no era sólo una analogía; era, desde un punto de vista químico, prácticamente lo mismo que la enzima respiratoria. En ambos sistemas el hierro, metal pesado (ligado al nitrógeno), actuaba como un centro catalítico para las reacciones de oxidación.

> Si lanzamos ahora nuestra mirada hacia atrás veremos que en muchos respectos el carbón de hemina ha sido algo más que un modelo. Es verdad que en el carbón de hemina la porfirina es destruida por el calor de la incandescencia, pero aún tenemos el nitrógeno de la porfirina y el enlace del hierro con el nitrógeno. El hierro enlazado con el nitrógeno es el catalizador en ambos, en la respiración artificial del modelo de carbón de hemina y en la respiración de las células vivas.

Los trabajos de Warburg de 1930 no fueron los primeros en que se emplearan metales pesados para el estudio de procesos enzimáticos o de la respiración. En 1925, por ejemplo, un bioquímico inglés, David Keilin, había usado también métodos espectrofotométricos para el estudio de sustancias presentes en músculos de insectos. Como podemos ver en la figura VI.5. Keilin montó un insecto sobre la platina de un microscopio de manera que pasase la luz a través del músculo que va del tórax al ala (el músculo se halla expuesto de hecho aquí). La luz que pasaba por

un prisma colocado en el extremo superior del microscopio producía un espectro de absorción. Cuando el insecto batía las alas un grupo de bandas (líneas) de absorción aparecía en el espectro; las bandas desaparecían cuando el insecto se quedaba quieto. Keilin llegó a la conclusión de que una molécula, o serie de moléculas, de la célula (a la que llamó *citocromo* y que contenía hierro ligado a nitrógeno) era la que provocaba la aparición de las bandas de absorción. Keilin pensó que los citocromos sufrían una oxidación y reducción reversibles, que se oxidaban completamente cuando el músculo se hallaba en reposo y se reducían plenamente cuando el músculo se hallaba en actividad y efectuando una rápida respiración. Las formas reducidas eran las que producían las bandas oscuras.

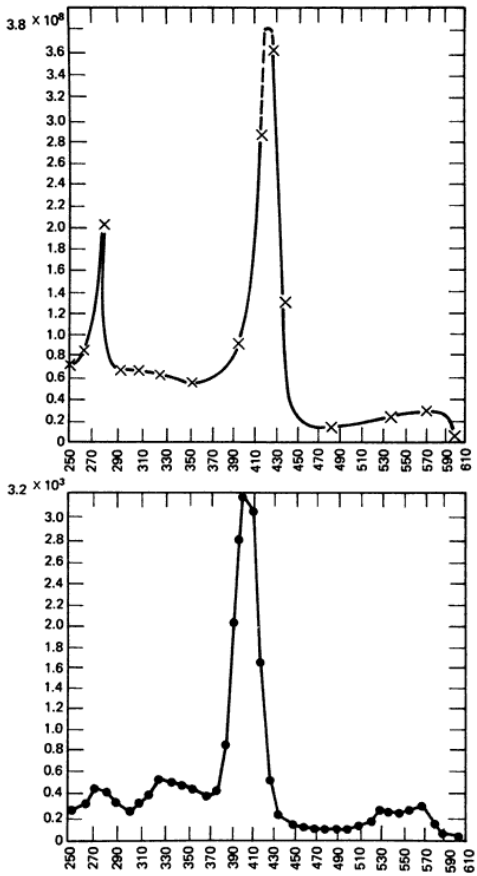


FIGURA VI.4. *(Arriba) Espectro del compuesto de CO del fermento de la respiración. (Abajo) Fermento de absorción de la monoxidehemina de carbono. [De Warburg,* Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, *1930, vol. 46. Reimpreso con permiso de Johns Hopkins University Press.]*

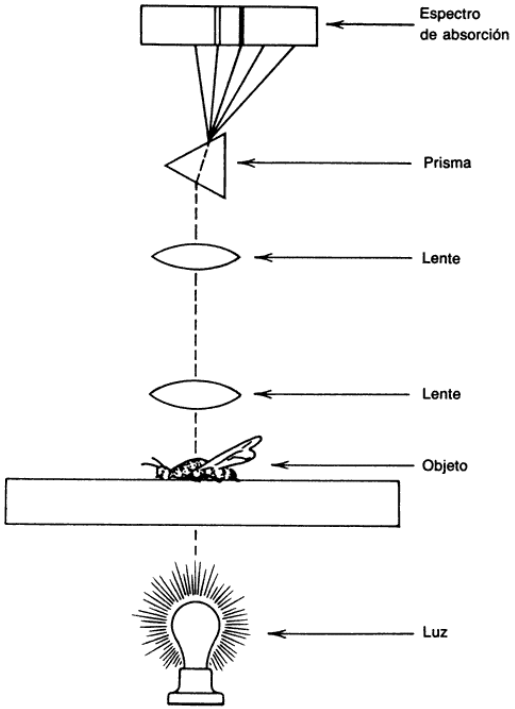


FIGURA VI.5. *El experimento de Keilin (1925): los espectros de absorción de los citocromos se midieron en el músculo del ala de un insecto vivo. [Tomado de Keilin, "On cyctochrome, a respiratory pigment, common to animals, yeast and higher plants",* Proc. Royal Soc. *98, serie B (1925).]*

Como Warburg conocía el trabajo de Keilin fue natural que asociase primero la enzima respiratoria con el citocromo. Sin embargo, no tardó en descubrir que los dos no podían ser lo mismo. El citocromo no se combina con el oxígeno ni con el monóxido de carbono, y existe en grandes cantidades en la célula, en contraste con la diminuta cantidad presente en la enzima respiratoria. Warburg estaba convencido de haber descubierto una sustancia aparte; es la que hoy llamamos *citocromo* a_3, u *oxidasa del citocromo,* molécula claramente diferente de los citocromos b, c, y d, que llevan a cabo el transporte de electrones.

La importancia del descubrimiento de Warburg era la de que había encontrado una enzima específica dotada de un proceso metabólico complejo como la respiración, y que había definido

el papel desempeñado por la enzima y aun la parte específica de la molécula que se encargaba de la catálisis. Además, mediante el uso del modelo del carbón de hemina, Warburg consiguió tanto librarse como librar a muchos de sus contemporáneos del enfoque morfológico de las reacciones bioquímicas. El carbón de hemina era una molécula relativamente simple que no estaba vinculada a ninguna estructura biológica (celular) y que sin embargo llevaba a cabo la catálisis. Después de 1930 la enzima respiratoria fue considerada como molécula especial cuya función catalítica estribaba en la composición y estructura de la molécula misma y ya no en alguna interrelación entre la molécula y la estructura "biológica". La catálisis se debía, antes bien, más a la estructura molecular que a la "biológica". A consecuencia del trabajo de Warburg la teoría enzimática de Buchner —la actividad bioquímica *in vitro*— cobró nueva vida. Los fenómenos del metabolismo, que se habían considerado dependientes de la organización "vital", tenían existencia químicamente independiente de las células vivas, organizadas. Los trabajos de Warburg habían abierto nuevas perspectivas a los de los bioquímicos. Por sus trabajos precursores, su descubrimiento de la enzima ferrosa y la elucidación del papel desempeñado por ésta en la respiración celular, Warburg obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1931.

La significación de Warburg para las ciencias de la vida en el siglo XX cala a mayor profundidad que la de su influencia en la bioquímica por sí sola. En sus experimentos destacó incesantemente la importancia del trabajo cuantitativo y riguroso. Para Warburg el viejo estilo de hacer bioquímica estaba representado por la fisiología general de Liebig y por la más reciente teoría de la oxidación de investigadores especulativos como Heinrich Wieland (1877-1967). Este investigador, por ejemplo, había propuesto que la oxidación biológica de los alimentos la llevaba a cabo una enzima específica mediante la cual se quitaba hidrógeno de las moléculas alimenticias y éste se ponía directamente

en contacto con oxígeno molecular para producir peróxido de hidrógeno. Lo que Warburg objetó a la teoría de Wieland no era que fuese menos que correcta en sus detalles, sino el que fuese, desde un principio, una forma especulativa de bioquímica. Wieland, muy parecido en esto a Liebig, postulaba una interacción basándose en el conocimiento de lo que entraba en las reacciones que intervenían en la oxidación y de lo que salía de ellas. Sentaba la hipótesis de una ruta bioquímica posible, y hablaba también del papel hipotético de una enzima que a su juicio probablemente intervenía también, pero no ofrecía la menor prueba sólida, experimental. Al criticar la obra de Wieland, Warburg escribió:

> La teoría de la oxidación de Wieland [...] [es] prematura porque cuando la propuso nada se sabía de la constitución de los fermentos que participan en la respiración. [Fue una teoría acerca] del mecanismo de las reacciones químicas, propuesta sin conocimiento de los participantes en la reacción. Tales teorías no pueden menos de ser erróneas y tienen que desaparecer en la medida en que la naturaleza química de los participantes en la reacción —en este caso la constitución química de los fermentos— sea elucidada.

Al igual que Loeb, Morgan, Sherrington y otros, Warburg se dio cuenta de que, para conseguir el avance de los estudios de los sistemas vivos, era necesario fundarlo no en posibilidades hipotéticas sino en realidades medidas. La bioquímica hipotética de un Liebig en el siglo XIX o de un Wieland en el XX eran retrogresivas; oscurecían detalles que tenían que demostrarse, en vez de ofrecer pruebas. Para Warburg lo primordial fue siempre también la realidad del sistema biológico. Los modelos químicos eran útiles para él sólo en la medida en que coincidían con los fenómenos biológicos medidos. Por consiguiente, la medición, los estudios cuidadosos y detallados de los componentes de las reacciones bioquímicas fueron siempre los puntos de partida y de llegada del estudio bioquímico. Para Warburg era esencial conocer los componentes de una ruta bioquímica antes de hacer hipótesis acerca de cómo podría funcionar dicha ruta. Warburg hablaba para la nueva generación de bioquímicos que se apartaron tanto de las concepciones especulativas como de las morfológicas de la actividad química en relación con la organización biológica.

El nuevo modo de trabajar en bioquímica de Warburg se basó en los principios del materialismo mecanicista. Rebelándose contra su propio apego a la morfología de la teoría de la membrana, Warburg puso en relieve el importante papel desempeñado por las enzimas aisladas en el proceso respiratorio. La enzima actúa para catalizar una reacción determinada, independientemente de que esté contenida o no dentro de la "célula viva". En la concepción de Warburg, las enzimas eran moléculas que flotaban libremente y llevaban a cabo una reacción cada vez que tropezaban con adecuados sustratos moleculares. Las investigaciones posteriores, especialmente las realizadas después de la investigación inicial de Warburg sobre la enzima de la respiración entre 1930 y 1933, mostraron que los mecanismos de la actividad enzimática eran más complejos de lo que Warburg había supuesto. La concepción madura de Warburg fue mecanicista por cuanto vio a las moléculas actuando más o menos separadamente de los sistemas vivientes en los que se encuentran. Sacó las moléculas de contexto y, de tal modo, generalizó acerca de su actividad sin parar mientes en las numerosas interrelaciones que se dan en el sistema *in vivo*. Curiosamente, la teoría anterior de la membrana había sido menos mecanicista en el sentido de que había destacado la interacción de las moléculas químicas con la estructura biológica. La primera de las concepciones dio el papel importante de la *organización,* en tanto que la concepción posterior destacó el aspecto más puramente químico de la respiración y la catálisis. No obstante, las ideas posteriores de Warburg se anticiparon un paso a las primeras. De 1914 a 1915, no pudo ver tan claro el aspecto químico de la respiración porque su concepción estaba dominada por consideraciones estructurales. En cierto sentido, Warburg tuvo que dejar a un lado la noción de que las reacciones bioquímicas sólo pueden efectuarse en conjunción

con la estructura biológica. Habiéndose rebelado contra esta concepción después de 1930, no retornó, sin embargo, a sus aspectos positivos. Podemos decir que el trabajo de Warburg en el periodo posterior fue mecanicista por cuanto no tomó debidamente en cuenta la *interacción* entre moléculas (como las enzimas) y estructuras biológicas más grandes (como las membranas de las mitocondrias). En defensa de Warburg, sin embargo, cabe señalar que el conocimiento de la estructura de organelos tales como las mitocondrias y la relación entre esa estructura y el funcionamiento bioquímico no quedó elucidado antes de 1950 (con ayuda del microscopio electrónico).

En los 30 años transcurridos desde la obra Warburg, la bioquímica ha sufrido una síntesis semejante a la experimentada por la genética y la evolución en 1930. Como veremos en el capítulo VII, ambas se hallaban intrincadamente conectadas con el desarrollo de la biología molecular, en particular con la genética molecular. Entre 1930 y 1960 los bioquímicos elucidaron las numerosas rutas metabólicas envueltas en la fase inicial de la respiración: la descomposición de los alimentos para reducirlos a electrones pasaba por el sistema del citocromo para oxigenarse (véase el lado vertical, de la izquierda del esquema de la figura VI.1.). Se ve allí que virtualmente cada intermedio en esta ruta compleja es el punto en que se ramifica otra ruta, que conduce a la síntesis o degradación de otra sustancia producida por células (por ejemplo, las grasas son producidas por una ruta que se origina del intermedio Acetil CoA en el ciclo del ácido cítrico, como se ve en la figura VI.1). Se han identificado las enzimas específicas que catalizan cada reacción individual y han mostrado que la función de muchas de estas enzimas depende de la presencia de moléculas pequeñas, o auxiliares de las enzimas llamadas coenzimas (muchas vitaminas funcionan como coenzimas). Han utilizado trazadores radiactivos (átomos radiactivos insertados químicamente en un compuesto para rastrear su curso mediante una serie de reacciones) y agentes que bloquean enzimas específicas para de-

terminar la sucesión precisa de pasos en las rutas metabólicas. Se ha mostrado que los genes determinan la estructura proteínica y, de tal modo, controlan finalmente los acontecimientos moleculares del metabolismo celular. Los bioquímicos han establecido que numerosas enzimas se hallan ligadas a elementos estructurales más grandes de las células, como las membranas. Han pintado un cuadro de la célula con enorme detalle, pero es un cuadro que destaca cada vez más las interrelaciones de las partes, en vez de poner exclusivamente la atención en la función *in vitro* de reacciones aisladas. Los estudios en aislamiento se hicieron primero por necesidad pero, hacia la década de 1960, los bioquímicos comenzaron a alejarse de la concepción de que las características de una reacción *in vitro* eran necesariamente idénticas a las que se producen *in vivo*.

Tenemos un ejemplo claro de este cambio de parecer en los trabajos recientes sobre los mecanismos de control enzimáticos. Hacia la década de 1940, los bioquímicos se habían percatado de que numerosas enzimas parecían estar compuestas de dos o más subunidades, cada una de las cuales era una cadena polipeptídica, por lo común de una o dos configuraciones moleculares idénticas. Las subunidades suelen estar vinculadas por débiles reacciones químicas y se pueden separar por cambios en la acidez o en la temperatura. No se reconoció la significación de este hallazgo hasta que una característica funcional de las enzimas *in vivo* despertó mucha curiosidad acerca de algunas rutas metabólicas. En la célula viva, la mayoría de las rutas puede funcionar con velocidades diferentes: más rápidamente cuando se necesita una mayor cantidad del producto acabado, más lentamente cuando el producto final abunda. Era un misterio esta regulación hasta que se descubrió que las subunidades de las enzimas desempeñan un papel esencial. Estudios pormenorizados de las estructuras de estas subunidades en unas cuantas enzimas, que comenzaron en la década de 1950, mostraron que un tipo de subunidad solía estar estructurado para interactuar con la sustancia normal de la enzima; el otro tipo de subunidad estaba especializado para interac-

tuar con el producto final. Cuando el sustrato encajaba, geométricamente, en su específico sitio activo de una subunidad, toda la molécula (el total de subunidades) adoptaba una configuración geométrica (de la forma +, digamos); cuando el producto final encajaba en el sitio activo de esta subunidad, toda la molécula cambiaba y adoptaba una segunda configuración geométrica (digamos, de la forma –). En la configuración +, el sitio activo para el producto final se hallaba deformado, de modo que las moléculas del producto final no podían encajar fácilmente. En la configuración –, el sitio activo para el sustrato estaba deformado, de modo que las moléculas del sustrato ya no encajaban fácilmente en sus propios sitios activos. De este modo, cuando había abundancia de sustrato (y menos producto final), la mayoría de las moléculas de la enzima se encontraban en la configuración + y de tal modo podían catalizar la conversión del sustrato en producto final. Cuando había abundancia de producto final, la mayoría de las moléculas de la enzima se encontraban en la configuración y, por lo tanto, no podían catalizar la conversión del sustrato a producto final.

Este notable sistema de regulación se descubrió estudiando las rutas *in vivo* en que participan las enzimas. La concepción más vieja y mecanicista entendía las enzimas como moléculas rígidas, que mantenían constante su configuración y eran incapaces de regular las velocidades de reacción por otro mecanismo que no fuese el habitual de la acción de masa (es decir, de la cantidad disponible de moléculas sustrato o de la acumulación de producto final). Esta concepción consideraba las enzimas algo análogo a las partes de una máquina, las cuales funcionan de la misma manera en cualesquiera circunstancias. La concepción nueva, en la que el papel desempeñado por las enzimas en la regulación cobra importancia medular, es un ejemplo de materialismo holista. Esta concepción se percata de las interrelaciones, del hecho de que el proceso se controla a sí mismo mediante la interacción de elementos internos, opuestos (es decir, los efectos contrarios entre sí del sustrato y el producto final en la acción de una enzima); se

da cuenta de que el curso de una reacción bioquímica cambia el ambiente en el que está ocurriendo dicha reacción (por ejemplo, al aumentar la presencia de producto final), con lo que cambian las circunstancias químicas y el curso futuro de la reacción. Y no es que todos estos elementos faltasen en la más vieja concepción mecanicista; pero no se les reconocía la misma importancia. La historia de la bioquímica, como la de los demás campos de biología estudiados en este libro de texto, ejemplifica claramente la importancia de una etapa materialista mecanicista en el desarrollo de las modernas ciencias de la vida: que a menudo es necesario aislar componentes individuales (en este caso, reacciones enzimáticas singulares) de un complejo sistema interactuante, al principio. Pero la historia de la bioquímica ejemplifica también las limitaciones inherentes al enfoque mecanicista cuando se le utiliza como filosofía general de la naturaleza.

Conclusión

El desarrollo de la bioquímica en el siglo XIX, ilustrada en este capítulo mediante el estudio pormenorizado de las ideas cambiantes acerca de la naturaleza enzimática de la respiración celular, se produjo en gran medida a partir de una rebelión contra la química fisiológica especulativa de mediados y fines del siglo XIX. Como otros campos de la biología examinados en este libro, la bioquímica dependió para su desarrollo no sólo de los avances conceptuales (el derrocamiento de la escuela coloidal en la química de las proteínas, por ejemplo), sino también de la convergencia de disciplinas separadas y la creación de una nueva tecnología. En la primera de estas categorías se encuentran avances importantes en la química orgánica y, más tarde, en la de las proteínas; sin estos avances, que originalmente se mantuvieron muy aparte, la bioquímica jamás habría rebasado el estado de simple medición del insumo y el producto en los sistemas vivos (por ejemplo, la cantidad de O_2 consumido y de CO_2 liberado), sin conocimiento ninguno de las rutas químicas reales o de los mecanismos de interacción. El desarrollo de ideas concretas acerca de la composición y la estructura de las proteínas permitió a los bioquímicos comprender la importancia de la especificidad y la catálisis en la acción de los "fermentos".

La invención de técnicas nuevas ha sido una fuerza especialmente importante en la bioquímica del siglo XX. Entre tales técnicas cabe destacar la cromatografía, la ultracentrifugación, los trazadores radiactivos, el respirómetro de Warburg, los métodos de síntesis química de los péptidos y la cristalografía con rayos X. Por ejemplo, sin el respirómetro de Warburg, habría sido imposible determinar con precisión los tiempos de iniciación y de interrupción de las reacciones bioquímicas *in vivo* y, por lo tanto, habría resultado difícil estudiar las reacciones relacionadas con la respiración. Sin métodos de síntesis química, que permiten la

producción de agrupamientos moleculares específicamente estructurados, sabíamos mucho menos acerca de la naturaleza catalítica de las interacciones enzima-sustrato. Sin cromatografía y difracción de rayos X (y, recientemente, sin la computadora) habría sido imposible levantar la completa estructura tridimensional de por lo menos 10 o 12 proteínas plenamente caracterizadas hoy. En la historia de la biología, todos los campos han dependido en alguna medida de los adelantos de la tecnología. Pero siempre ha sido en especial importante en las ciencias biológicas y fisiológicas.

Los principios unificadores que se fueron forjando bajo la bandera de la biología molecular entre 1940 y 1965 evolucionaron de los fundamentos establecidos por el desarrollo de la bioquímica en las primeras décadas de este siglo. En esos fundamentos encontramos una trama conceptual que representa las células como unidades químicamente activas, a las reacciones que se efectúan en su interior como algo organizado para su desenvolvimiento paso a paso, y las enzimas específicas como lo que controla a la sucesión de pasos. Las preguntas que comenzaron a surgir de este cuadro de la actividad celular constituyeron la mayor parte del estímulo que hizo crecer la biología molecular. Las preguntas mostraron, de manera rara vez experimentada en la historia de la biología, las relaciones fundamentales que existen entre la herencia, la fisiología, el desarrollo y la evolución. La historia de esta síntesis será el tema del capítulo VII.

VII. EL ORIGEN Y DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Si el cuarto de siglo transcurrido después de la segunda Guerra Mundial llega a ser conocido por futuras generaciones de científicos por alguna designación histórica, ésta será la de "Edad de la Biología Molecular". Aun cuando se haya caracterizado por una enorme velocidad de crecimiento en muchos campos de las ciencias naturales, fue en la biología donde tuvieron lugar los avances más profundos y revolucionarios.

Aquellos fecundos años fueron así testigos del florecimiento y la integración de los estudios moleculares y bioquímicos con profundidad y amplitud tales que habrían complacido a los más doctrinarios mecanicistas de décadas anteriores del siglo. Se fue mostrando gradualmente que disciplinas como la embriología, la herencia o la evolución, que con anterioridad habían sido estudiadas al nivel de los tejidos, de las células o de las poblaciones tenían un fundamento común en la arquitectura molecular de macromoléculas específicas. Las investigaciones sobre la estructura y función de las moléculas, como las de las proteínas y más tarde de los ácidos nucleicos, abrieron nuevas perspectivas para la investigación de la microestructura de los sistemas vivientes y mostraron nuevas relaciones entre amplios campos de la biología, cuyos fundamentos comunes apenas si habían sido oscuramente presentidos en el pasado.

Cuando se comenzó a ver con claridad, en las décadas de 1940 y 1950, que los ácidos nucleicos eran las sustancias principales de la herencia y que al parecer funcionaban para guiar la síntesis de proteínas, el estudio de la herencia surgió de nuevo como una esfera revolucionaria y dominante de la biología del siglo xx.

Ceñido a sus límites, el trabajo de la escuela de Morgan había mostrado que se podían considerar los genes partes materiales de

los cromosomas, pero no había intentado el estudio de la naturaleza molecular de los genes, ni nada acerca de su función bioquímica. El problema era real, pero la manera de enfocarlo burda y poco clara. De tal modo, cuando se contó con técnicas e instrumentos adecuados para concentrarse en el estudio de interacciones moleculares específicas dentro de las células, nada tiene de sorprendente que la genética, una vez más, en el siglo xx, haya abierto emocionantes perspectivas.

Desde un principio, sin embargo, la biología molecular fue, y sigue siendo, algo más que una simple genética molecular. Aun cuando la genética haya sido el punto de partida, el enfoque molecular se propagó por otros campos, como los de la biología celular, la estructura de las membranas biológicas y la organización de las rutas metabólicas. Aun cuando se reconocen las múltiples direcciones en las que ha avanzado la biología molecular, este capítulo rastreará los orígenes de la nueva biología principalmente por medio de un campo: la genética. Su objetivo será buscar las raíces de la biología molecular en los primeros desarrollos, tanto del contenido como de la metodología, que ya hemos explorado en las décadas de 1920 y 1930, y ver cómo en estas raíces influyeron factores implícitos o externos en la biología misma.

El rápido crecimiento de la biología molecular después de la segunda Guerra Mundial tuvo lugar casi exclusivamente en tres países: el Reino Unido, Francia y los Estados Unidos. Esta concentración nacional de esfuerzos surgió tanto de la improductividad de otras naciones, a causa de circunstancias históricas especiales, como de los atributos positivos de los países que más participaron. La entonces Unión Soviética, por ejemplo, se hallaba presa no sólo de los problemas del reajuste económico sino más concretamente del movimiento de Lysenko, que metió la genética rusa en un callejón sin salida durante varias décadas. También China se veía envuelta en sus propias luchas políticas y económicas, que hicieron que un rápido desarrollo científico y tecnológico al modo occidental fuese virtualmente imposible.

La guerra, por supuesto, trajo consigo sus efectos en los países capitalistas occidentales. En la lucha por la expansión neocolonial e imperialista, que en su sentido más amplio representó esa guerra, la coalición derrotada (las llamadas potencias del Eje Roma-Berlín-Tokio) se hallaba en una bancarrota demasiado profunda (financiera y espiritualmente) y demasiado vaciada de talentos (por muerte, emigración o encarcelamiento) como para reanudar de inmediato nuevos y ambiciosos programas de investigación. La coalición vencedora, dominada en el Occidente por los Estados Unidos, Francia y la Gran Bretaña, estaba mejor capacitada y dispuesta para tomar de nuevo los hilos del desarrollo científico.

Las tres habían heredado los frutos de la migración intelectual desde la Europa Central a mediados y fines de la década de 1930. Estos *émigrés* se llevaron consigo un rico patrimonio científico. Los Estados Unidos, en particular, salieron de la guerra más sólidos económica y físicamente que cualesquiera de las potencias aliadas. Cuando los Estados Unidos se apresuraron a tomar para sí el manto del dominio imperialista abandonado por las potencias europeas en decadencia, su economía comenzó a crecer con insólita velocidad. Por medio del expansionismo económico tanto interno como externo, se pudo contar con recursos financieros para el apoyo en gran escala de la investigación científica que se requería para los estudios en el nivel subcelular. La biología molecular es una empresa científica mucho más costosa que lo que fue la mayoría de los campos más antiguos de la biología. La biología molecular en gran escala sólo podía practicarse en los países ricos. El hecho de que los Estados Unidos, y la Gran Bretaña en menor grado, hayan sido centros de la investigación clásica en materia de genética durante cerca de medio siglo antes dio un impulso extra a la continuación de las investigaciones sobre la herencia en estos dos países.

La naturaleza de la biología molecular

En años recientes, el término *biología molecular* se ha puesto de moda y sus usos han variado ostensiblemente.

Para unos, se ha vuelto sinónimo de bioquímica practicada "sin licencia", como observó un escritor. Para otros es un santo y seña para conseguir subvenciones para la investigación; para otros más no es sino una rama de la biología ultraestructural, bajada de modo simple al nivel de la arquitectura molecular.

John Kendrew, cristalógrafo con rayos X, ha señalado que, de hecho, no obstante la frecuencia con que se emplea el término, muchos biólogos moleculares ni siquiera tienen una noción clara de lo que es su ciencia. W. T. Astbury, uno de los fundadores propagandistas del término *biología molecular* lo definió en 1950 de la manera siguiente:

> [se ocupa] particularmente de las formas de las moléculas y de la evolución, explotación y ramificación de estas formas en el ascenso a formas cada vez más altas de organización. La biología molecular es de manera predominante tridimensional y estructural; lo cual no significa, sin embargo, que sea puramente un perfeccionamiento de la morfología. Tiene que investigar, al mismo tiempo, la génesis y la función.

En el mismo ensayo, Astbury añadió otra dimensión a su uso del término: "implica no tanto una técnica como un enfoque, un enfoque desde el punto de vista de las llamadas ciencias básicas, con la idea dominante de buscar por debajo de las manifestaciones en gran escala de la biología clásica el correspondiente plan molecular". Por muchos conceptos, sin embargo, esta definición es incompleta. Alude simplemente a la relación entre la forma y la función molecular, la nota clave de la concepción actual de la biología molecular.

La biología molecular de nuestros días comprende no sólo un elemento estructural y funcional sino también un elemento informacional. Se ocupa de la estructura de moléculas biológicamente importantes (como las proteínas o los ácidos nucleicos) en términos de cómo funcionan en el metabolismo de la célula y de cómo son portadoras de información biológica específica. Los

métodos de la física y de la química estructural (como los de la difracción por rayos X de las moléculas cristalinas y la construcción de modelos moleculares) han sido empleados para investigar la arquitectura molecular, en tanto que la bioquímica se ha utilizado para determinar cómo grandes moléculas interactúan entre sí y con moléculas más pequeñas dentro de la célula. Históricamente, tres líneas de pensamiento han tenido que ver con la formación de la biología molecular tal y como la conocemos hoy.

1. Estructural: relacionada con la arquitectura de las moléculas biológicas.

2. Bioquímica: relacionada con la manera como las moléculas biológicas interactúan en el metabolismo celular y en la herencia.

3. Informacional: relacionada con la forma en que la información se transfiere de una generación de organismos a otra y en que esa información se traduce en moléculas biológicas únicas.

El enfoque estructural se ocupa particularmente de problemas tridimensionales, de las formas de las moléculas y, en cierta medida, de cómo la forma determina la función específica. El enfoque informacional se ha ocupado tradicionalmente sólo de problemas unidimensionales, es decir, de la sucesión lineal de las partes moleculares que son portadoras de la información biológica específica. Como vimos en el capítulo anterior, el enfoque bioquímico parece quedar comprendido entre estos dos. En la biología molecular de nuestros días, estos tres componentes están fusionados, por lo que podemos afirmar sin temor que la descripción completa de todo fenómeno molecular tiene que incluir datos estructurales, bioquímicos e informacionales. Sin embargo, en la historia de la biología molecular en general y de la genética molecular en particular, no siempre ha sido éste el caso. Estos enfoques existieron hasta fines de la década de 1950 como tres campos de estudio relativamente separados. Gracias sólo a su

fusión, la biología molecular, según la conocemos hoy, ocupa una posición descollante en la biología del siglo xx.

El estudio de la naturaleza química y física de las macromoléculas genéticamente importantes ha tenido una larga historia en la que han desempeñado un papel considerable los métodos de la bioquímica y de la física tradicionales. Los ácidos nucleicos fueron descubiertos por un químico alemán, Friedrich Miescher (1844-1895), en 1869, pero su significación para el estudio de la herencia se apreció plenamente hasta bien entrado el siglo xx. Fueron las proteínas las que atrajeron considerable atención desde principios del siglo xix en adelante. Esto se debió, en parte, a su abundancia cuantitativa (comparada, por ejemplo, con los ácidos nucleicos) en los tejidos vivos; pero se derivó también del acento que pensadores del siglo pasado, como Huxley, pusieron en la naturaleza coloidal del "protoplasma" como base física de la vida. Se pensó que las proteínas eran las que determinaban en gran medida las propiedades coloidales. Además, a medida que la estructura de las proteínas se fue aclarando, en las décadas de 1910 y de 1920, se vio que estas moléculas se prestaban estupendamente a la portación de la información genética. Sus partes constitutivas (aminoácidos) podían ordenarse de toda una variedad de maneras, ya que poseían al potencial para una enorme complejidad de información. Las proteínas parecían ser las únicas macromoléculas biológicas dotadas de esta capacidad.

En comparación con la agitada actividad desplegada en torno de las proteínas, los ácidos nucleicos recibieron escasa atención. Aunque, en la década de 1860 y 1870, Miescher había señalado claramente el posible papel desempeñado por los ácidos nucleicos en el proceso hereditario, su trabajo pasó inadvertido en gran parte para varias generaciones de bioquímicos y geneticistas. En la década de 1930, al igual que las proteínas, se pensó que los ácidos nucleicos eran polímeros. Los formaban cinco clases de bases nitrogenadas: purinas (adenina, guanina) y pirimidinas (citosina,

timina, uracil, como se ve en la figura VII.1.). Es sorprendente que haya sido hasta la década de 1940 cuando se comenzó a sospechar firmemente el papel desempeñado por los ácidos nucleicos y que se haya tenido que esperar hasta 1950 para conocer con algún pormenor la estructura de estas sustancias. El trabajo que condujo a esta notable realización provino de una reunión de información procedente de tres campos de estudio que antes habían estado separados: de los estructuristas que habían dedicado mucho tiempo, antes de fines de la década de 1940, a determinar la estructura de las proteínas; de los bioquímicos, que mostraron la conexión entre los genes y las enzimas relacionadas con las rutas metabólicas, y de los informacionistas, para quienes los ácidos nucleicos eran los portadores de la información hereditaria en por lo menos unos cuantos grupos de bacterias y virus. Aunque el estudio químico de los ácidos nucleicos llegó tarde a la escena, muchos de los métodos para determinar la estructura molecular que se desarrollaron primero en relación con las proteínas se tornaron muy importantes para construir un modelo de los ácidos nucleicos que pudiese explicar sus singulares propiedades biológicas.

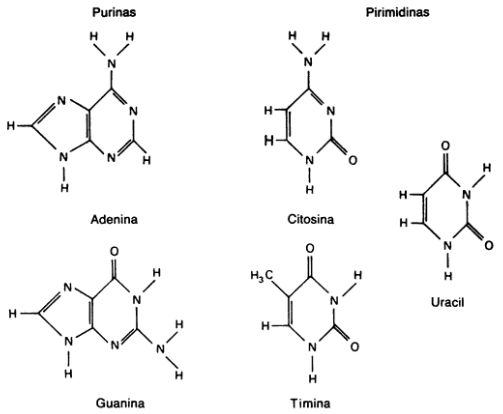


FIGURA VII.1. *Bases de purina y de pirimidina que se encuentran en el ácido nucleico.*

Una de las más importantes de esas técnicas se consagró primero al estudio de la estructura proteínica, pero más tarde a la cristalografía con rayos X de los ácidos nucleicos. Británica en gran medida por su origen y desarrollo, la técnica de la cristalografía con rayos X pasó a formar parte constitutiva de la escuela estructurista de pensamiento. Propuesta y desarrollada alrededor de 1912 por W. H. Bragg (1862-1942) y su hijo W. L. Bragg (1890-1971) la técnica de la cristalografía con rayos X es relativamente sencilla en su concepción.

En su mayoría, los cristales de cualquier sustancia particular son muestras relativamente simples, en las que todas las moléculas (o átomos o iones) están ordenadas a intervalos espaciales definidos y regulares, que forman un enrejado de dimensiones constantes. En los cristales todas las moléculas están orientadas en la misma dirección en el espacio, con sus ejes en paralelo. Si se apunta un rayo X sobre el cristal, el rayo es desviado por los átomos o moléculas del enrejado cristalino. A causa de la regularidad de la distribución y de la orientación espacial de las partes individuales, los cristales actúan como una molécula gigante. El ángulo y el carácter de la difracción del rayo X se registran en una placa fotográfica colocada más allá del cristal y en el polo opuesto de la fuente de rayos X (véase figura VII.2). La pauta de la difracción es distinta en cada clase específica de proteína. Este patrón puede emplearse para deducir las formas de las moléculas tal como podríamos deducir la forma tridimensional de la estructura de un juguete para armar examinando su sombra sobre una pantalla desde varios ángulos diferentes. De qué manera el patrón de difracción, que no es más que un grupo de puntos sobre una pantalla, puede traducirse en la forma tridimensional de las moléculas en el cristal, resultó ser el nudo gordiano de la cristalografía con rayos X.

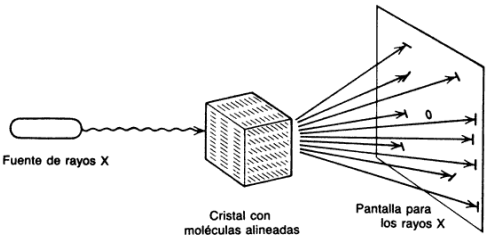


FIGURA VII.2. *La técnica para hacer estudios de cristales mediante difracción de rayos X (cristalografía con rayos X).*

Utilizando cristales de moléculas pequeñas, como las de la sal gema o los diamantes, los Bragg lograron inferir la estructura molecular, y al mismo tiempo forjaron las técnicas necesarias para el análisis de los patrones de difracción de los rayos X. Los métodos se usaron luego para efectuar el estudio de moléculas más grandes, como las de la proteína del pelo. Inclusive mientras se elucidaban los principios de la difracción de los rayos X, uno de los inconvenientes principales fue el tedio producido por la tarea de analizar todas las permutaciones de los patrones de espaciamiento sobre la placa de difracción. A pesar de esto, John Kendrew y Max Perutz, en el laboratorio de Bragg (el laboratorio Cavendish, de Cambridge), lograron inferir la mayor parte de la estructura detallada de dos proteínas semejantes en su función, la hemoglobina y la mioglobina,[1] a principios de la década de 1960. Las estructuras moleculares que Perutz y Kendrew elucidaron mostraron no sólo la enorme complejidad de las moléculas de proteína sino algo más importante, a saber, la manera coma un conocimiento de la estructura tridimensional podía esclarecer la función. Por ejemplo, Perutz y Kendrew mostraron que el sitio "activo" de la molécula de hemoglobina, un anillo plano de átomos conocido como *grupo heme,* en el que se enlaza el oxígeno, se hallaba metido en un pliegue de la superficie de la molécula (figura VII.3.) rodeado por grupos de átomos repelentes al agua a los lados. Esta estructura física facilitaba enormemente el enlace del oxígeno con el grupo heme activo.

El trabajo de Perutz y Kendrew sobre las proteínas fue altamente significativo para los avances subsiguientes en el estudio

de los ácidos nucleicos. Sus conclusiones destacaron la importancia que tiene el estudio de estructuras tridimensionales para la comprensión de la función molecular. Tales descubrimientos estimularon a quienes se estaban esforzando por elucidar problemas análogos en los ácidos nucleicos. Quizá más importante fue que el trabajo sobre proteínas forjó muchas técnicas de análisis nuevas que simplificaron y refinaron el proceso de la difracción de rayos X. Mientras Perutz y Kendrew trabajaban sobre proteínas en Cambridge, otro grupo, formado primordialmente por Maurice Wilkins (1916-[2004]) y Rosalind Franklin (1920-1958), utilizaba también la cristalografía con rayos X para estudiar los ácidos nucleicos en Kings College, Londres. Los dos grupos mantenían muchos contactos y compartieron muchos de sus problemas y descubrimientos, sobre todo en lo que respecta los avances técnicos.

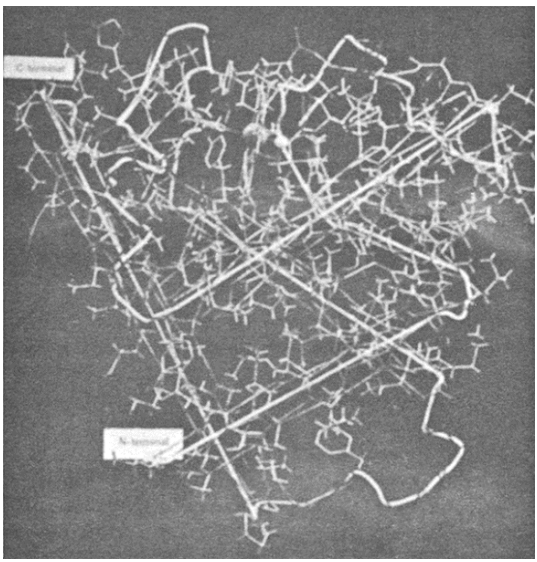


FIGURA VII.3. *Fotografía del modelo tridimensional de mioglobina tomada de un impreso de J. C. Kendrew (con permiso de J. C. Kendrew).*

En virtud de su formación y de sus inclinaciones, la mayoría de los cristalógrafos que utilizan los rayos X enfocan su trabajo de maneras por demás empíricas. Aun cuando no dejen de interesarles las implicaciones biológicas del estudio de las proteínas y de los ácidos nucleicos, su interés y su motivación primordiales

parecen haber sido la configuración molecular. No sentían inclinación por las teorizaciones en gran escala, ni dejaban volar su imaginación. De manera muy sensata y racional se atuvieron a los hechos y forjaron modelos generales de sus moléculas vacilantemente y con cautela. En cambio, el trabajo de los informacionistas, iniciado a mediados y fines de la década de 1930, debe haberles parecido atrevido y por demás especulativo. La meta de los informacionistas fue modestamente resumida por uno de ellos, cuando dijo que era "la búsqueda del secreto de la vida". Su enfoque consistió en elucidar el método de transferir información durante el proceso hereditario; meta ambiciosa y romántica para unos, utopista y aun rayante en el vitalismo para otros.

El origen de la escuela informacionista

El enfoque informacionista del estudio de la herencia se desprendió de una atmósfera intelectual grandemente condicionada por la teoría cuántica. De hecho, la influencia fue directa y explícita, ya que provino inicialmente del físico Niels Bohr (1885-1962), uno de los forjadores de la teoría cuántica y lleno de curiosidad por las cuestiones biológicas. En una conferencia de 1932, titulada "Vida y luz", Bohr intentó demostrar que responder a la pregunta "¿qué es la vida?" reduciendo simplemente el organismo a interacciones químicas se enfrentaba a las mismas dificultades que aguardaban a quienes trataban de describir el átomo señalando la posición de cada electrón. Existía una suerte de indeterminación biológica, alegó, puesto que las condiciones necesarias para mantener vivo un organismo (para estudiar la vida) prohibían descomponerlo en sus sistemas químicos constitutivos. La descomposición mataba al organismo y, por consiguiente, lo convertía en un sistema diferente.

Bohr aseveró luego que sus opiniones no tiraban por la borda a la biología racional y abrían las puertas a un neovitalismo. Si la supuesta irracionalidad de la física cuántica se examinaba con cuidado, dijo, se ponía de manifiesto que nada tenía de irracional sino que había llegado a un nuevo orden de racionalidad, en el que la probabilidad estadística remplazaba las relaciones uno-a-uno de causa y efecto. En su opinión, lo mismo podía decirse de la biología. Aceptar la existencia de la vida como hecho elemental, como algo dado, del que jamás podría darse explicación satisfactoria en el sentido viejo del término (es decir, como un solo mecanismo), no era lo mismo que abrazar el misticismo y el vitalismo. La biología, como la física, según su parecer, podía llegar a planos de comprensión más elevados si empleaba conceptos y enfoques nuevos que no exigían que la única explicación satis-

factoria de los fenómenos vivos fuese la mecanicista y reduccionista.

Las ideas de Bohr encontraron un campo propicio en la mente de su discípulo, Max Delbrück (1906-[1981]). Nacido en Berlín, Delbrück estudió física atómica en Gotinga, a fines de la década de 1920 y durante dos años fue becario de la Fundación Rockefeller para estudiar física en el laboratorio de Bohr en Copenhague. A mediados de la década de 1930 se fue a trabajar con el grupo de biología del Instituto Tecnológico de California. En este centro de investigaciones Delbrück mantuvo relaciones estrechas con Morgan y los geneticistas de la *Drosophila* que habían trasladado su base de operaciones de Nueva York a Pasadena, en 1928. Morgan y sus discípulos estaban convencidos de que los métodos de la física y la química explicarían finalmente los procesos en virtud de los cuales los genes desempeñaban sus papeles metabólicos. Pero Delbrück vio desde un principio que se necesitaba de algún otro enfoque, diferente del mecanicismo de viejo estilo, para llevar la genética clásica más allá de las burdas etapas cromosómicas. La física y la química clásicas, las concepciones físicas adoptadas por Morgan y sus seguidores no podían trazar un cuadro completo y suficiente del funcionamiento de los genes.

Según Delbrück, los genes no podían concebirse como moléculas de la misma manera como los físicos y los químicos tradicionales concebían las moléculas. Estos últimos, señaló, representan las reacciones químicas como procesos uniformes, en los que los componentes chocan unos con otros aleatoriamente, según los principios de la cinética química. Por otra parte, las reacciones químicas que tienen lugar en las células son altamente específicas y a menudo se mantienen separadas unas de otras, aun cuando se efectúen en estrecha proximidad espacial, situación por completo diferente de la que observamos en los sistemas reactivos estudiados por la mayoría de los químicos. Los genes existen en forma de uno o dos ejemplares dentro de las células, no obstante lo cual cada uno de ellos lleva a cabo una multitud

de reacciones en el transcurso del tiempo. Además, los genes considerados como moléculas son muy estables en la acepción termodinámica del término, y hacen resistencia a la degradación (descomposición hasta llegar a formas más sencillas) de manera por demás excepcional dados su tamaño y complejidad. Todos estos factores le parecieron a Delbrück por demás anómalos, si consideraba uno a los genes del modo simple característico de los físicos y los químicos. Así pues, aun cuando los genes eran indudablemente moléculas describibles tal vez como un químico describe cualquier polímero grande, una descripción molecular nada indicaría acerca de cómo el gen alcanzaba sus propiedades especiales.

Las ideas de Bohr y Delbrück condujeron a la noción por demás desusada (especialmente para los físicos) de que el estudio de los problemas biológicos podría conducir a la elucidación de nuevas leyes de la física y la química. Esta idea quedó expresada en un libro que ejerció gran influencia, publicado en 1945, inmediatamente después de terminada la segunda Guerra Mundial, escrito por el físico Erwin Schrödinger (1887-1961), titulado *¿Qué es la vida?* Schrödinger aseveró que la incapacidad de la física y de la química clásicas para explicar los fenómenos de la vida no quería decir que estas ciencias jamás pudiesen ofrecer ayuda alguna para la solución de los problemas biológicos. De hecho, significaba precisamente lo contrario: el estudio de la vida podría abrir perspectivas del todo nuevas del mundo natural, que el estudio de fenómenos estrictamente inorgánicos había ocultado a los físicos. Así como la física tenía que revisar sus criterios explicativos para dar cuenta y razón de los fenómenos cuánticos, así tendría que revisar todavía más sus criterios para la explicación de lo biológico. Schrödinger se percató de que sus ideas podían implicar la noción de que la vida se ajustaba a pautas irracionales, semejante al viejo vitalismo; por eso puso especial cuidado en señalar que el problema primordial de la física o de la biología no era la cuestión de si los organismos desafiaban las leyes de la termodinámica al crear, por ejemplo, más energía que la que ab-

sorbían; era obvio que no lo hacían. El problema verdadero era la transferencia de la información: cómo se codificaba la información, cómo se mantenía estable durante numerosas transferencias de una generación a otra, y cómo aparecía a veces una variación. No existían equivalentes de estos fenómenos en ninguna parte del mundo inorgánico de la física o la química.

Schrödinger modificó luego una vieja idea de Delbrück: que los genes preservan su estructura de generación en generación porque los cromosomas, de los que son parte los genes, tenían la estructura de un cristal aperiódico. Estaba formado por numerosas unidades más pequeñas, isoméricas (semejantes en su forma), cuya naturaleza y sucesión exactas determinaban el código genético. Los cristales, en virtud de su estructura en rejilla, tienen considerable estabilidad (todos los átomos o moléculas se hallan enlazados con todos los demás ordenados a su alrededor), no obstante lo cual, gracias a la naturaleza específica del ordenamiento de partes semejantemente estructuradas pero no idénticas, podían contener la información genética. Schrödinger llegó a la conclusión de que "la materia viva, aun cuando no escape a las leyes de la física establecida hasta nuestros días, probablemente encerrará otras leyes de la física, hasta ahora desconocidas, las cuales empero, una vez que hayan sido reveladas, formarán parte de esta ciencia [la física] tanto como las anteriores". Una nueva física habría de surgir del estudio de la biología, tal como había surgido del estudio de los fenómenos cuánticos.

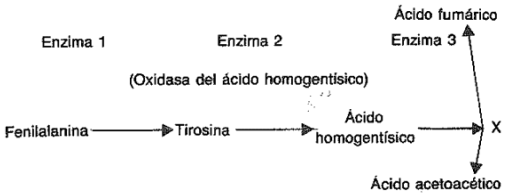
Las concepciones biológicas de Schrödinger ejercieron gran influencia en las décadas de 1940 y de 1950, sobre todo en una generación más joven de físicos. La física sufría un "malestar" profesional general al final de la segunda Guerra Mundial. El espectro horrendo de la guerra atómica y los aspectos destructivos que la física podía encerrar llevaron a muchos físicos a reexaminar las relaciones entre su trabajo y los beneficios que podía reportar (o no) para el bienestar humano. Además, cierto número de centros de investigaciones físicas de la Europa Central (espe-

cialmente de Alemania) habían sido desbandados a consecuencia del movimiento nazi y del influjo de la guerra misma. Numerosos físicos alemanes eran judíos y habían tenido que huir del régimen nazi; unos emigraron a Inglaterra, otros a los Estados Unidos. Alemania, que en otro tiempo había sido el centro de la física cuántica, se convirtió en un páramo científico bajo la férula de Hitler y en los años de la posguerra inmediata. El desafecto de numerosos físicos respecto de su materia de estudio tradicional nació del sentimiento (desde antes de que comenzase la guerra) de que los avances principales en la teoría cuántica ya se habían realizado. El trabajo que quedaba por hacer era la tarea menos emocionante, frecuentemente, de deducir las implicaciones de la teoría o de establecer sus pormenores. Y por último, claro está, tenemos la influencia del propio Schrödinger. En su calidad de uno de los fundadores de la teoría cuántica, el desplazamiento de su interés hacia la biología tenía un vasto significado y muchos físicos se percataron de ello. Atraídos por la posibilidad de encontrar "otras leyes de la física", el enfoque de Schrödinger condujo a algunos físicos hacia este territorio inexplorado de la investigación científica. No se necesita un análisis psicológico para darse cuenta de cuánto podía atraer tal manera de ver las cosas a muchos físicos inventivos, aun de espíritu romántico, que se habían llegado a convencer de que el único trabajo que quedaba por hacer en su campo era aclarar detalles.

El desarrollo de la escuela bioquímica de genética

Poco después del redescubrimiento de las leyes de Mendel, una de las preguntas formuladas con mayor frecuencia fue la de cómo funcionaban los genes para controlar caracteres específicos. Entre 1905 y 1925 varios investigadores, entre los que figuraron Müller, Sewall Wright, John Burdon Sanderson Haldane y Richard Goldschmidt, sugirieron que los genes actuaban a través de una suerte de control del metabolismo celular. Sin embargo, nadie contaba con medios concretos de investigación de este problema, ya que ni las herramientas bioquímicas ni los procedimientos de análisis genético estaban lo suficientemente avanzados como para permitir la experimentación. No obstante, ya desde 1908, Archibald Garrod dictó las conferencias Croonian (patrocinadas por la Royal Society de Londres) con el tema "Errores innatos del metabolismo" (publicadas como serie con este título en 1909). Los estudios de Garrod demostraron indirectamente la fuerte posibilidad de que los genes mendelianos ejerciesen su acción afectando los pasos específicos de las rutas metabólicas.

En su trabajo clínico, Garrod encontró cuatro trastornos distintos a los que calificó de *enfermedades metabólicas*. Estos padecimientos se caracterizaban porque las personas que los tenían eran incapaces de metabolizar (descomponer o sintetizar) alguna sustancia; los productos intermedios incompletamente metabolizados eran excretados con la orina, y examinando ésta se podía descubrir el padecimiento. Por ejemplo, en el metabolismo normal de un aminoácido llamado *fenilalanina* se recorren varios pasos, que desembocan en la formación de ácidos fumárico y acetoacético, como se ve en seguida (en forma abreviada):



Un trastorno descubierto por Garrod recibió el nombre de *alcaptonuria,* o *fenilcetonuria,* y consiste en que esta serie de reacciones queda bloqueada en el sitio marcado con la *X,* en el esquema anterior. Garrod encontró que el bloqueo era resultado de la ausencia o presencia en forma ineficaz de una enzima, la oxidasa del ácido homogentísico. A causa de este bloqueo, el ácido homogentísico no puede convertirse en otras sustancias a lo largo de la ruta y se acumula en el cuerpo, para ser excretado ulteriormente con la orina. Garrod formuló una pregunta fundamental: "¿Qué es lo que causa este bloqueo?" Con la ayuda de William Bateson estudió las historias familiares de los individuos afectados de alcaptonuria. Parecía existir una relación clara: la enfermedad no era causada por gérmenes o adquirida al azar por algún mal funcionamiento general. El trastorno era heredado y parecía ajustarse a la pauta característica de un gen recesivo mendeliano. Este sorprendente hallazgo le sugirió inmediatamente a Garrod que los genes de Mendel podrían afectar de alguna manera a los productos químicos específicos de las rutas metabólicas del cuerpo. En 1914 Garrod creyó haber encontrado una prueba de su concepción; mediciones realizadas por un colega mostraron que en la sangre normal se podía aislar una enzima capaz de oxidar el ácido homogentísico, mientras que en las personas afectadas de este padecimiento no se encontraba tal enzima. Sin embargo, estos descubrimientos no fueron confirmados; apenas en 1958 fue determinado claramente que, en una persona afectada, la enzima está por completo ausente en una clase de tejido por lo menos: el hepático.

El trabajo de Garrod sugirió la relación explícita que podría existir entre un gen específicamente alterado (mutación) y un

bloqueo conocido en una ruta metabólica. El trabajo de Garrod, como el de Mendel, fue olvidado en gran medida durante 30 años. Por qué nadie tomó el pie que daba Garrod es una de esas difíciles preguntas históricas que merecen un mayor estudio. La idea no era tan descabellada que se la pudiese hacer a un lado fácilmente, puesto que muchos otros investigadores habían desarrollado hipótesis semejantes. Garrod tenía pruebas de cada uno de los cuatro trastornos del metabolismo estudiados por él y sugerían que cada una de ellas tenía un origen genético que estaba relacionado con un bloqueo metabólico específico. Quizá el hecho de que estuviera estudiando un trastorno en sujetos humanos, y le era difícil obtener pruebas experimentales, haya reducido el efecto de Garrod. Y no parecían existir otros organismos que se prestasen a la realización, con mayor amplitud y rigor, de estudios del bloqueo genético del metabolismo.

El problema de la base bioquímica de la genética no siguió siendo un problema abstruso, a pesar del hecho de que las visionarias sugerencias de Garrod no pareciesen importantes en aquel tiempo. Casi desde el principio de los trabajos clásicos sobre genética, se veía con claridad que los genes debían ejercer sus efectos influyendo en la producción de sustancias químicas o regulándola. En el grupo de Morgan, por ejemplo, la cuestión de cómo funcionan los genes jamás estuvo ausente de las discusiones vespertinas en el laboratorio. Müller, uno de los más jóvenes e imaginativos del grupo, escribió en el borrador, de un manual sobre herencia, que nunca terminó:

> Tenemos firmes razones para creer *1)* que diferentes partes de los *loci* de la cromatina difieren unos de otros y de partes diferentes en otras especies o variedades en lo tocante a la composición o estructura de la sustancia que contienen, por lo que cada porción minúscula o *locus* posee su propia individualidad; *2)* que son capaces de crecer, transformar otras sustancias por su actividad, mientras se incrementan a sí mismas, en material específicamente semejante a ellas mismas, mientras que, a la inversa, cuando no se hallan presentes no pueden formarse sustancias como ellas. La conservación, de parte de los *loci,* de su propio carácter o individualidad, a través del crecimiento y de las diversas actividades de la célula, significa *3)* que las sustancias que se hallan en ellas son influidas poco, o nada, por los procesos y las peculiaridades especiales de la célula que las rodea, pero que *4)* estas diversas sustancias de la cromatina, cada una a su manera, influyen profundamente en la estructura y las actividades de la célula.

El resumen de Müller de las características químicas de los *loci* fue escrito en 1912. Refleja el claro reconocimiento, compartido por muchos de los primeros investigadores en materia de genéti-

ca, de que los genes afectan de cierta manera los procesos celulares al nivel químico. En años subsiguientes se observó una tendencia creciente entre algunos genetistas a concebir los genes en términos de los nuevos conceptos de las proteínas y las enzimas. La estrecha relación entre los genes y el control del metabolismo fue sugerida por cierto número de trabajadores hacia la misma época: por ejemplo, Oscar Riddle en 1909 y Jacques Loeb en 1915; y, en 1917, Richard Goldschmidt y Leonard T. Troland propusieron que los genes mismos eran enzimas. La idea de que los genes afectan de alguna manera la producción y función de las enzimas fue sugerida también por el propio Garrod en 1909 y por Müller en 1922.

Por supuesto, el problema era que nadie podía hacer algo más que forjar hipótesis acerca de estas posibilidades; no había manera de distinguir experimentalmente un esquema del otro. Los genetistas clásicos, encabezados en gran medida por Morgan y Rollins A. Emerson, reconocieron esta dificultad y consecuentemente concentraron sus energías sobre el problema de la trasmisión, para el que existían técnicas experimentales. Pero un grupo más joven de trabajadores, quizá porque los aspectos de la trasmisión genética ya no constituían un campo tan emocionante como el que había sido entre 1910 y 1920, se sintieron más dispuestos a atacar el problema de la acción de los genes. Uno de los primeros trabajadores jóvenes que se interesaron en estos problemas y trataron de encontrar un método experimental para manejarlos fue un granjero de Nebraska, George W. Beadle (1903-[1989]).

Mientras hacía aún sus estudios en la Universidad de Nebraska, Beadle fue empleado como ayudante de investigación del profesor a F. D. Keim, quien acababa de regresar de Cornell, en 1922, donde había terminado una tesis de doctorado sobre la genética de los trigos híbridos. A fin de prepararse mejor para realizar su trabajo, Beadle leyó uno de los manuales de genética de aquel tiempo y quedó fascinado. A insistencia de Keim, Beadle

se trasladó finalmente a Cornell para seguir sus estudios en vez de regresar a la granja de Nebraska, como había tenido la intención de hacer primero. En Cornell, Beadle se sintió enormemente emocionado por el ambiente de investigación creado por Emerson y la vibrante atmósfera generada por el grupo de estudiosos allí reunidos. Cuando emprendió las investigaciones de su propia tesis, Beadle eligió un tema de la genética vegetal clásica: el mecanismo genético determinante de la esterilidad del polen en el maíz.

En 1928, mientras se hallaba absorto en sus investigaciones en Cornell, Beadle asistió a un seminario dado por Bernard O. Dodge, del Jardín Botánico de Nueva York. Dodge estaba trabajando con un moho, el *Neurospora,* y había observado algunos extraños patrones de segregación entre los vástagos de una cruza entre dos cepas. Beadle y varios de sus amigos acababan de leer el informe de Bridges sobre algunos tipos excepcionales de *crossing-over* cromosómico en la *Drosophila* y sugirieron que el mismo mecanismo podría actuar en el caso del *Neurospora.* Nada se desprendió directamente de esta sugerencia, salvo que le dio a conocer a Beadle un nuevo organismo, que podía cultivarse fácilmente en el laboratorio y se prestaba favorablemente a los estudios de la herencia.

Dodge había tratado ya de convencer a Morgan de que el *Neurospora* era un buen organismo para el trabajo genético, pero este último no se había dejado persuadir. Finalmente, cuando Morgan fue al Tecnológico de California, en 1928, se llevó consigo un cultivo de *Neurospora* y lo siguió cultivando en California. Un estudiante de posgrado de Morgan en el Tecnológico de California fue puesto a trabajar en el moho y se hallaba realizando experimentos en toda forma hacia 1931 cuando llegó Beadle a Pasadena, para trabajar en el posdoctorado. Al principio, a Beadle no le atrajo especialmente el trabajo en el *Neurospora,* pues le interesaba más la citogenética que había estudiado en Cornell (con plantas) pero que ahora se aplicaba a la *Drosophila.* En 1933,

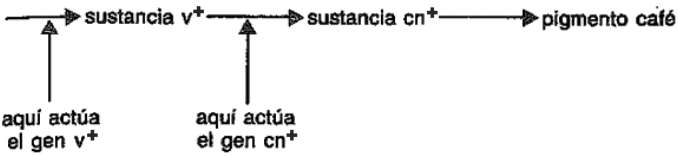
Boris Ephrussi (1901-[1979]) llegó al Tecnológico de California con una beca de investigación del Instituto Rockefeller para estudiar la relación entre genética y embriología. Morgan estaba interesadísimo en este tema, pero no había logrado mayores avances en el tratamiento experimental del problema. La razón era que los organismos que más se prestaban al trabajo de investigación genética (la *Drosophila* o el maíz) eran los que menos se prestaban a los estudios embriológicos; de manera semejante, los más aptos para el trabajo embriológico (erizos de mar, anfibios) no se prestaban bien al trabajo genético. Ephrussi y Beadle no se hallaban satisfechos con los intentos que se habían realizado para tender un puente entre la genética y la embriología y se pusieron de acuerdo para trabajar juntos un año sobre la embriología de la *Drosophila*. Y fue lo que hicieron en el laboratorio de Ephrussi en París, durante 1935.

La esencia del trabajo de Beadle y Ephrussi consistió en buscar la manera de estudiar el desarrollo embrionario de los rasgos de la *Drosophila* cuyos patrones genéticos (y enlaces cromosómicos) ya se conocían. Primero, probaron cultivar tejidos de *Drosophila* (adultos, larvarios, etc.) *in vitro,* a fin de estudiar los efectos de diferentes sustancias sobre el desarrollo de rasgos específicos. Beadle describe sus intentos iniciales y el golpe de suerte subsiguiente:

> Llegué a París en mayo de 1935 y comenzamos inmediatamente a tratar de cultivar tejidos de *Drosophila*. Resultó ser técnicamente difícil hacerlo; de modo que, a sugerencia de Ephrussi, cambiamos de trabajo y nos pusimos a trasplantar yemas embrionarias larvarias. Solicitamos el consejo del profesor Ch. Pérez, de la Sorbona, autoridad ampliamente reconocida en metamorfosis de las moscas. Nos dijo que habíamos escogido uno de los peores organismos posibles y nos aconsejó desistir y olvidarlo. Pero éramos tercos y no pasaron muchas semanas antes de que encontrásemos un método para el trasplante que nos dio buenos resultados. El primer trasplante que se desarrolló plenamente fue un ojo. Fue una ocasión de gran alegría y celebraciones en un café cercano.

Con esta técnica Ephrussi y Beadle trasplantaron yemas de ojo de la *Drosophila* de una constitución genética en el cuerpo de larvas de distintas constituciones genéticas. El color resultante del ojo trasplantado varió de acuerdo con la constitución genética tanto de la yema como del huésped. El desarrollo de las moléculas pigmentadas pareció depender no sólo de los genes presentes en el trasplante sino también de las sustancias puestas a disposi-

ción de la yema de ojo por su entorno (es decir, el resto del cuerpo en que se había alojado). Mediante la realización de múltiples trasplantes de muchas clases distintas, Ephrussi y Beadle pudieron idear un esquema bioquímico sencillo, en el que cada uno de los pasos de la síntesis del pigmento del color del ojo podían identificarse con sustancias intermedias, como se ve enseguida:



El gen v^+ controlaba la producción de la sustancia v^+, y el gen cn^+ controlaba la producción de la sustancia cn^+. Ambos genes se hallaban presentes en la *Drosophila* de tipo silvestre y producían el pigmento castaño-rojizo característico del color de los ojos de la mosca silvestre. Si el gen cn^+ mutaba sólo se producía la sustancia v^+, pues la ruta quedaba bloqueada después de ese punto. Si mutaba el gen v^+, o los dos genes v^+ y cn^+, el color de los ojos era blanco. Ahora bien, si una yema de ojo de una *Drosophila* en la que era activo el gen v^+ (pero no lo era el gen cn^+) se trasplantaba al cuerpo de una larva en el que fuese activo el gen cn^+ (e inactivo el gen v^+), el trasplante desarrollaba el color de ojos del tipo salvaje. Estos datos condujeron a pensar a Beadle y Ephrussi que los genes controlaban algunos pasos de la ruta bioquímica para la producción de pigmento. Beadle y Ephrussi, sin embargo, no sentaron la hipótesis de cómo los genes podían efectuar dicho control.

La técnica de Ephrussi y Beadle presentaba problemas; era engorrosa y, aun cuando daba buenos resultados en lo que respecta a rasgos de fácil diagnóstico, como el del color de los ojos (en que la molécula del pigmento era el producto final), no fue útil en el caso de rasgos más complejos en los que el producto final era una estructura y no una sustancia química.

El trabajo de Beadle con Ephrussi le había mostrado que la *Drosophila* no era el mejor de los organismos para estudiar la acción de los genes. Como en el caso de organismos superiores, la *Drosophila* tenía dos genes para cada carácter, de modo que los genes dominantes ocultaban a menudo a los recesivos. Era también una forma por demás compleja, con miríadas de rutas metabólicas que no podían estudiarse de modo muy directo. Después de regresar a los Estados Unidos, Beadle trabajó en la Universidad de Stanford, donde conoció a un microbiólogo llamado Edwar Lawrie Tatum (1909-1975). Su asociación dio comienzo a una época muy fructífera en la historia de la genética bioquímica.

La familiarización de Tatum con microorganismos sugirió la posibilidad de alguna forma sencilla, como un moho o una bacteria, cuyas características metabólicas pudiesen estudiarse con mayor facilidad. Él y Beadle decidieron trabajar con el *Neurospora,* en gran parte debido a que Beadle ya estaba familiarizado con sus ventajas para el trabajo en el laboratorio. Las dichas ventajas del *Neurospora* son muchas; entre las principales figuran: *1)* el tiempo relativamente corto de una generación para producir vástagos; *2)* la facilidad de su crecimiento y mantenimiento en el laboratorio (crecen en tubos de ensayo, en un medio sencillo); *3)* lo fácil que es identificar mutantes metabólicos (es decir, bioquímicos), y *4)* una etapa adulta que es haploide (sólo un juego de cromosomas), con lo que se permite que todos los genes mutantes muestren su expresión fenotípica. De todas maneras, el *Neurospora* era mucho más conveniente que la *Drosophila* para el estudio en el laboratorio de la genética bioquímica.

El diseño experimental básico de Tatum y Beadle fue sencillo. Irradiaron esporas de la *Neurospora* normal para aumentar la velocidad de mutación (aun cuando no lograron inducir ninguna clase particular de mutación). Como la mayoría de las mutaciones es deletérea, los experimentadores esperaron que muchas esporas irradiadas no lograrían germinar en el llamado *medio mínimo*. Este

medio contenía el mínimo de materias primas y alimentos necesarios para que los *Neurospora* normales (es decir, del tipo silvestre) viviesen y creciesen. Con el mínimo de materias primas que se le proporcionan, el organismo puede sintetizar todo lo demás que necesita para el metabolismo normal. Todas las esporas irradiadas fueron cultivadas primero en un medio "completo" que contenía todas las sustancias, tanto materias primas como las que normalmente produce el organismo. Después de levantar una buena cosecha de cada tipo de espora, las criaban luego en un medio mínimo para determinar cuáles habían sido las cepas que habían experimentado mutaciones. Las que no pudieron crecer fueron, por hipótesis, las que tenían al menos un bloqueo metabólico causado por la mutación. Luego, las esporas de las cepas de las que se sabía que tenían mutaciones se cultivaron en cierto número de "medios modificados", en cada uno de los cuales faltaba un material determinado (pero dotado de todos los demás). Por ejemplo, si las esporas de la cepa *A* podían crecer en todos los medios modificados completos, salvo en el que carecía de vitamina B, entonces podía inferirse que la cepa *A* tenía un bloqueo metabólico en la ruta de la sintetización de esta vitamina.

Luego de identificar cierto número de tales mutantes, Beadle y Tatum realizaron análisis genéticos de la formación de esporas en cada cepa. Los resultados mostraron que los bloqueos metabólicos estaban correlacionados directamente con la segregación de genes. Así pues, al parecer los bloqueos metabólicos observables estaban vinculados con las mutaciones genéticas. Pero más específicamente, puesto que cada paso en una vía metabólica era catalizado por una enzima específica, Beadle y Tatum llegaron a la conclusión de que las mutaciones de los genes causaban cambios enzimáticos y que cada gen debía controlar la síntesis de una enzima en particular. A partir de ese trabajo, formularon la hipótesis que ha pasado a ser conocida como la de "un-gen-una-enzima": la idea de que cada gen producía una enzima específica. Beadle y Tatum prosiguieron su trabajo ignorando por completo los descubrimientos semejantes de Garrod 30 años antes. Pero,

en realidad, como reconocieron, no hicieron sino confirmar lo que su predecesor había expuesto tan elocuentemente.

Hoy en día los biólogos tienden a considerar hipótesis de un-gen-una-enzima como sólo una parte del cuento, ya que parece ser que un gen codifica una sola cadena polipeptídica, no toda una enzima o una molécula proteínica. Lo más importante quizá del trabajo de Beadle y Tatum es que encontraron un organismo en el que podía estudiarse experimentalmente la función de los genes. El *Neurospora* no sólo se podía cultivar de manera sencilla en el laboratorio, sino que era fácil analizar genéticamente sus esporas y, mediante técnicas de irradiación, no costaba mucho trabajo producir mutaciones. Más importante aún es que el organismo tiene por lo común un solo gen en vez de dos para la determinación de cada carácter, por lo que no existe el problema de los genes recesivos ocultados por los dominantes; cada gen muestra sus efectos. Puede ponerse a prueba directamente el genotipo del *Neurospora* en lo tocante a sus características metabólicas, observando si crece o no en un medio específico. La introducción del *Neurospora* en la biología hizo por la genética bioquímica lo que la *Drosophila* había hecho por la genética cromosómica.

La función de los genes como controladores de la estructura específica de las cadenas polipeptídicas recibió una importante confirmación en la década que siguió al trabajo de Beadle y Tatum. Un ejemplo nos servirá de ilustración de cómo se desarrollaron las ideas acerca de este tema. Aun cuando no sea nuestra intención hacer una lista de descubrimientos a manera de crónica, es importante para la comprensión del desarrollo de la genética molecular ver cuáles fueron las ideas y las pruebas de que se dispuso durante su periodo de crecimiento.

En 1949, James V. Neel (1915-[2000]) mostró que un padecimiento genético humano, la anemia falciforme, es heredado de un modo mendeliano simple. En el mismo año, Linus Pauling (1901-[1994]), con varios colaboradores, mostró que la hemo-

globina de los pacientes de anemia falciforme era estructuralmente diferente de la hemoglobina normal (distinguieron la una de la otra mediante electroforesis). De este conocimiento de la estructura de la proteína, Pauling infirió que la diferencia tenía que deberse a alguna diferencia en la composición de los aminoácidos. Algunos años más tarde, en 1957, Vernon M. Ingram (1924-[2006]) realizó un análisis pormenorizado de aminoácidos de la hemoglobina de los enfermos de anemia falciforme y de la hemoglobina normal y mostró que diferían por un solo aminoácido. Sin embargo, esta diferencia era suficiente para afectar gravemente a las personas que la tenían (las personas afectadas de anemia falciforme tienen medios menos eficientes de transportar oxígeno a sus tejidos en condiciones de baja presión del oxígeno en la sangre). El que la anemia falciforme fuese resultado de una sola mutación mendeliana sugirió que los genes determinaban de alguna manera la sucesión de aminoácidos en una cadena polipeptídica. De tal modo, a fines de la década de 1940 y comienzos de la de 1950, se comenzó a ver con claridad que los genes regulaban el metabolismo celular al controlar la producción de proteínas específicas. Las proteínas, al parecer, eran los fenotipos más directos producidos por el genotipo de un organismo.

Puede pensarse que la fase romántica de la escuela informacionista comenzó con la utilización de los bacteriófagos (virus que atacan las células bacterianas) como "herramienta" de la investigación por Max Delbrück en 1938. Concluyó aproximadamente alrededor de 1952, con el trabajo definitivo de A. D. Hershey y Martha Chase, que mostró que el ADN era el material hereditario. La fase romántica se desarrolló a partir de la búsqueda de la base física de la herencia, tema al que Delbrück se había enfrentado en el laboratorio de Morgan, a fines de la década de 1930. Morgan y sus colaboradores habían tratado de calcular el tamaño de las diversas unidades-gen y a menudo habían planteado el problema de cuáles eran los componentes del cromosoma que portaban el mensaje genético. Pero la *Drosophila* no era un organismo que se prestase a responder a tales preguntas; ni siquiera sugería una pregunta concreta que pudiese ser contestada experimentalmente. Fue ésta la razón por la que Delbrück decidió trabajar no con tales formas complejas y multicelulares sino con el bacteriófago, por considerarlo "objeto ideal para el estudio de la autoduplicación". No tardó en reunirse con Salvador Luria (1912-[1991]), refugiado de la Italia fascista, y A. D. Hershey (1908-[1997]), y juntos formaron los comienzos del afamado *grupo fago*.

Sabemos hoy que el bacteriófago, como todos los virus, está formado de una capa exterior de proteína que rodea al ácido nucleico (comúnmente ADN, pero en algunas formas, ácido ribonucleico, ARN). Cada partícula fago tiene una forma como de jeringa (véase la figura VII.4.) y pega su extremo más pequeño a la capa exterior de las células bacterianas. Luego, "inyecta" su centro de ácido nucleico (en el caso del fago es ADN) en la célula bacteriana y deja la capa pegada a la pared celular externa. Una vez que ha penetrado en la bacteria, el ácido nucleico del fago ri-

ge la maquinaria celular de la bacteria para que produzca no partes bacterianas sino partes virales. Estas partes, formadas por ADN nuevo (que ha sido duplicado) y una nueva proteína para la capa envolvente, se reúnen luego hasta formar de 50 a 100 nuevos fagos, que harán erupción desde la célula y podrán infectar otras bacterias.

El grupo fago tuvo visión profética cuando escogió los virus como sistemas propios para responder preguntas como la de "¿cuáles son las moléculas que trasmiten información genética?" Los virus tienen varias ventajas especiales que les han permitido ocupar virtualmente la misma posición en la historia de la genética molecular que ocupó la *Drosophila* en la historia de la genética clásica. En primer lugar, es fácil criar bacteriófagos (se les extiende sobre una capa suave de células bacterianas en un platillo de Petri) y es posible cultivar muchos millones en un espacio pequeño. En segundo lugar, su tiempo de generación, como el de las bacterias, es muy rápido, pues se lleva de 20 a 30 minutos. De tal modo, numerosas generaciones pueden obtenerse en espacios de tiempo relativamente breves. Y, finalmente, como los constituyen sólo dos tipos de moléculas, de proteína y de ácido nucleico, se prestan admirablemente a la realización de experimentos rigurosos que pueden seguir la pista al ácido nucleico o a la proteína durante el proceso reproductivo.

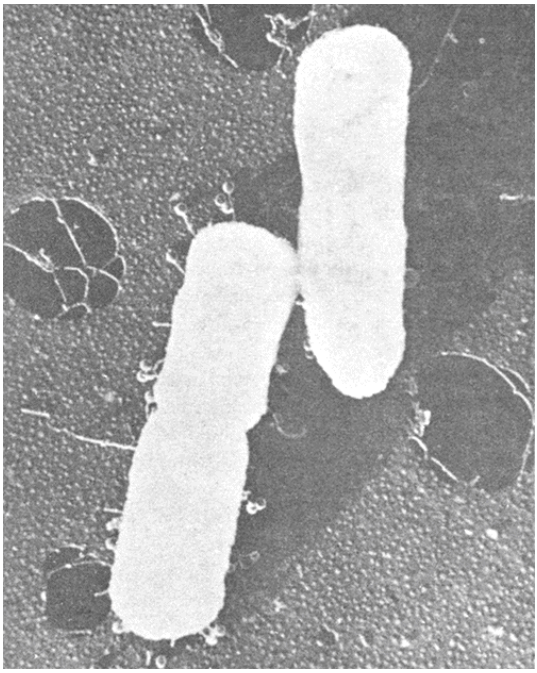


FIGURA VII.4. *Bacterias (bastoncillos) atacadas por el virus bacteriófago (pequeñas estructuras hexagonales pegadas a la pared bacteriana). Los geneticistas han usado virus para estudiar los mecanismos mediante los cuales el ADN se duplica y traspasa a la proteína. [Tomado de* Viruses and genes, *de Anderson, Jacob, Kellenger, Wollman, junio de 1961,* Scientific American. *Con permiso de los autores.]*

Los antiguos investigadores de los fagos describieron cuidadosamente el ciclo de vida de los virus y elucidaron el curso de la infección de las células huéspedes. Mostraron también que el material genético de los virus sufre mutación, como todas las formas superiores, y que es posible la recombinación genética entre cepas diferentes del mismo virus. No obstante estos importantísimos avances, los antiguos investigadores de los fagos no llegaron a la solución de los problemas principales de la estructura y función de los genes. Una de las razones que explican esto fue su persistente interés en el problema de la información, que los llevó en aquel tiempo a poner su atención sobre todo en las proteínas y no en los ácidos nucleicos como el probable material genético. Debido a que las proteínas eran las únicas moléculas que, para los conocimientos de aquel tiempo, tenían una sucesión lineal de unidades específicas, les parecieron ser a muchos informacionistas el vehículo más probable para el almacenaje y

transferencia de información. Otra razón fue que muchos de los trabajadores de la fase romántica desdeñaban la bioquímica contemporánea. Sintieron que sus métodos eran demasiado imprecisos como para que pudiesen añadir nada importante al estudio de cómo las moléculas, individualmente consideradas (se pensaba que cada gen existía únicamente en uno o dos ejemplares dentro de la mayoría de las células), se comportaban en las reacciones químicas. De tal modo, la mayoría de los que trabajaban con los fagos ignoraba las investigaciones que se estaban haciendo en genética bioquímica y estaban comenzando a producir fructuosos resultados a principios de la década de 1940.

En 1944, Oswald T. Avery (1877-1955), Colin MacLeod (1909-1972) y Maclyn McCarty (1911-[2005]) publicaron un trabajo por demás significativo, aunque cauteloso, en lo tocante al llamado *principio de transformación* descubierto por un microbiólogo inglés, Fredrick Griffith (1877-1941) en 1928. Griffith había mostrado que si se inyectaba una cepa viva benigna de bacterias en un animal huésped junto con una cepa muerta (comúnmente mediante calor) virulenta (las dos debían ser de la misma especie y tipo bacterianos) algunas de las formas benignas se volvían activamente virulentas. Avery, MacLeod y McCarty se lanzaron a aislar la sustancia que suponían que debía pasar de las bacterias muertas al calor hasta las bacterias vivas para transformar a estas últimas en tipos virulentos. Del hecho de que la mayor parte del material cromosómico era proteína, dedujeron que la proteína tenía que ser el principio de transformación. Sin embargo, ninguna de las fracciones proteínicas aisladas de las células muertas al calor y colocadas en cultivos de bacterias benignas produjo ningún efecto. No obstante, finalmente se aisló una "fracción biológicamente activa" que resultó ser el ADN. Éste parecía ser capaz de convertir un tipo genético de bacteria en otro; bien podría tratarse, para decirlo con palabras de Avery, MacLeod y McCarty, "de la unidad fundamental del principio de transformación". En aquel tiempo, los autores no quisieron extender sus descubrimientos hasta llegar a una conclusión gene-

ral. Reconocieron que "por supuesto" era posible que la "actividad biológica de la sustancia descrita no es una propiedad inherente al ácido nucleico, sino que se debe a cantidades minúsculas de alguna otra sustancia absorbida por él o tan estrechamente vinculada a éste, que escapa al descubrimiento". Aun cuando no fuere tal el caso, señalaron, sus resultados confirmarían la conclusión de que el ADN era el portador de un rasgo hereditario particular en una sola clase de bacterias; no había pruebas de que todos los rasgos de todos los organismos fuesen trasmitidos por la misma molécula. Avery y sus colaboradores, como ha señalado un historiador, se mostraron "casi neuróticamente renuentes a aseverar que el ADN era los genes y que los genes eran simplemente ADN".

No era difícil imaginarse la razón de esta renuencia. Entre 1910 y 1940, la teoría mendeliana clásica se desarrolló completamente aparte de la bioquímica. Y, como hemos visto, la unión posterior, forjada en parte por Beadle, Ephrussi y Tatum, no se ocupaba de la naturaleza bioquímica de los genes sino de las sucesiones metabólicas controladas por éstos. A comienzos de la década de 1940, a muchos les parecía remotísima la posibilidad de tender un puente entre ambas disciplinas.

La fase romántica de la escuela informacionista llegó a un clímax a principios de la década de 1950 con los estudios definitivos de Alfred D. Hershey (1908-[1997]) y Martha Chase (1927-[2003]) que utilizaron trazadores radiactivos para seguir los pasos moleculares en la infección por fagos. Motivados en parte por un deseo de eliminar la circunspección que rodeaba a las conclusiones de Avery, MacLeod y McCarty, impregnaron el ADN del fago con fósforos radiactivo y la capa proteínica con azufre radiactivo. Sus resultados, publicados en 1952, mostraron que, cuando un fago infecta una célula bacteriana, inyecta su ADN en el huésped, dejando fuera a la capa de proteína. Estudios subsiguientes mostraron que sólo el ADN del fago, no la proteína, intervenía en los fenómenos químicos de duplicación

de las nuevas partículas fago. Esta demostración presagió el fin de la era romántica entre los informacionistas, porque mostraron que, en el estudio del fago, no aparecerían paradojas nuevas ni llamativas. No estaban por llegar leyes nuevas de la física o de la organización biológica. El problema básico de la reproducción podía replantearse ahora en términos de dos funciones del fago: autocatálisis y heterocatálisis.

La *autocatálisis* era un proceso conocido desde hacía mucho tiempo por la bioquímica, por el que una molécula puede catalizar algunos de los primeros pasos de su propia formación. La *heterocatálisis* era el proceso en el que una molécula catalizaba la formación (o descomposición) de otras moléculas diferentes. Mediante la primera de éstas, el ADN del fago se duplicaba a sí mismo muchas veces para hacer muchas "copias" de las instrucciones genéticas virales. Mediante la segunda, el ADN del fago induce de alguna manera la síntesis de proteínas específicas del virus que gobiernan las reacciones participantes en el crecimiento y organización del virus. En 1952, nadie sabía con certeza cómo se llevaba a cabo cualesquiera de estas funciones, o cuáles tenían que ser las propiedades de una molécula como el ADN para intervenir en estas dos clases de acontecimientos químicos tan diferentes. En verdad, esta cuestión fue el tema de la segunda fase, que un investigador ha calificado de dogmática, de la escuela informacionista, la cual duró aproximadamente desde la década de 1950 hasta la de 1960. Fue durante este periodo cuando trabajadores motivados por el anterior enfoque informacionista reunieron los resultados de la genética bioquímica y de los estudios de macromoléculas de los estructuristas para deducir la estructura real del ADN y de ella inferir cierto número de sus propiedades funcionales. La fase dogmática estuvo dominada por el trabajo que presentaron James D. Watson (1928-[¿?]) y Francis Crick (1916-[2009]).

Mientras estudiaba en la Universidad de Chicago, Watson había quedado hipnotizado por el libro de Schrödinger, ya men-

cionado, ¿*Qué es la vida?* Diría más tarde que este libro lo "polarizó" hacia "el descubrimiento del secreto del gen". Como lo rechazaron dos escuelas para posgraduados, la de Harvard y el Tecnológico de California, se fue a la Universidad de Indiana, en cuyo departamento de biología trabajaba en genética nada menos que Müller, reciente ganador del Premio Nobel (1947) por sus trabajos sobre inducción de la mutación con rayos X. Habiendo decidido rápidamente que Müller y la escuela de la *Drosophila* no permitían abrigar mayores esperanzas de encontrar respuesta a la desafiante pregunta de Schrödinger, Watson se doctoró en genética de fagos, bajo la dirección de Salvador Luria, que había llegado a Indiana en 1943. Watson fue estimulado también por el amigo y colaborador de Luria, Max Delbrück, cuyo papel en la catalización del pensamiento de Schrödinger sobre cuestiones biológicas ya había sido reconocido. Más tarde, Watson eligió trabajar con Luria en parte porque se sabía que este último se hallaba asociado con Delbrück en el trabajo sobre fagos. Según quienes están enterados de estas cosas, desde el momento en que Watson conoció a Delbrück en el departamento de Luria en Bloomington, en la primavera de 1943, quedó "enganchado" en los fines y métodos de la escuela de los fagos.

De Delbrück, Watson tomó parte del claro desdén que sintió por los geneticistas clásicos, quienes, según aquél, "andaban mordisqueando en torno de los bordes de la herencia en vez de tratar de poner la bala en el blanco [es decir, de descubrir la naturaleza de la molécula hereditaria y sus medios de auto y heterocatálisis]". Pero no lo convenció tanto el desdén de Delbrück por la bioquímica. Como su maestro Luria, Watson sintió que si deseaba saber cómo se portaban los genes, tenía que conocer de qué estaban hechos. Imbuido de estas ideas, Watson se fue a Europa con una serie de becas de posdoctorado que finalmente lo llevaron hasta el laboratorio Cavendish de Cambridge, en la primavera de 1951. Fue aquí donde, por casualidad, conoció a Francis Crick y se inició una de las colaboraciones más fecundas,

emocionantes, aunque enigmáticas, de la historia de la biología moderna.

Francis Crick estudió en el University College de Londres y se graduó en física a fines de la década de 1930. Siguió estudios de posgrado allí mismo, bajo la dirección del profesor E. N. da C. Andrade (1887-1971), destacado expositor de la teoría del átomo de Bohr. El trabajo para el doctorado de Crick consistió al principio en estudios de la viscosidad del agua a elevadas temperaturas (a más de 100 °C); pero cuando estalló la segunda Guerra Mundial, el laboratorio fue cerrado y Crick, con muchos otros científicos y estudiantes, se incorporó al laboratorio de investigaciones del Almirantazgo, en Teddington. Durante la guerra trabajó en estrecha colaboración con equipos diversos sobre sistemas que operaban circuitos para descubrir y detonar minas del enemigo. Aun después de hecha la paz, permaneció en el Almirantazgo con la intención de dedicarse a la investigación fundamental en física en partículas o en física aplicada a la biología. Esta última inspiración se la debió a *¿Qué es la vida?* de Schrödinger, que también había leído cuando se acercaba el final de la guerra.

Lo que más había impresionado a Crick del libro de Schrödinger no fue su romántico llamado a buscar leyes nuevas de la física sino el hecho de que "los problemas biológicos fundamentales podían concebirse en términos precisos, utilizando los conceptos de la física y de la química". Después de leer el libro de Schrödinger escribió que se había quedado con la impresión de que "grandes cosas estaban a la vuelta de la esquina". Una de esas grandes cosas era para Crick los recientes estudios de John Desmond Bernal (1901-1971) sobre cristalografía con rayos X de las proteínas y los ácidos nucleicos, por lo que solicitó trabajar, en 1946, con el grupo de Bernal en el Birbeck College, de Londres. Rechazado por Bernal, sin embargo, consiguió finalmente un nombramiento en Cambridge, donde se incorporó a una pequeña unidad de investigaciones, en el Gonville y Caius College.

Aquí trabajó con Max Perutz sobre cristalografía con rayos X de la hemoglobina. Aunque Crick nada sabía de cristalografía con rayos X antes de trabajar con Perutz, aprendió por sí mismo gran parte del tema y leyó los primeros estudios de Perutz y Kendrew sobre la estructura de la hemoglobina y la mioglobina.

Después de un año en Cambridge, Crick presentó un seminario titulado "¡Qué locos afanes!" en el que criticó algunas de las técnicas básicas y de los modos de interpretación de Perutz y Kendrew en sus trabajos de cristalografía con rayos X. Pensaba que la molécula de hemoglobina era mucho más compleja que el modelo de caja de sombreros que Perutz y Kendrew acostumbraban ver a partir de sus datos. Puesto que la molécula era tan complicada, y los métodos aún no tenían el refinamiento suficiente para mostrar todos los ensortijamientos, cadenas cortas y rectas y demás meandros de la cadena polipeptídica, no tenían nada de inesperado los cuadros excesivamente simplificados. Pero, como señaló Crick:

> Uno de los riesgos profesionales de la clase de cristalografía en la que no obtiene uno resultados, en un tiempo razonable, es que quienes trabajan en ella propendan a engañarse a sí mismos al cabo de un tiempo; se aferran a una idea, o a una interpretación, y a menos de que haya alguien que se las haga soltar, la siguen acariciando; tal creo yo que era el estado del tema cuando ingresé en el Cavendish.

Como no se sentía maniatado por una educación tradicional en cristalografía y, en muchos aspectos, no se percataba ingenuamente de su gran complejidad, Crick se puso a la tarea de liberar al grupo del Cavendish de algunos de sus viejos hábitos de pensamiento acerca de la estructura molecular.

Fue quizá tanto el hábito de Crick de hablar y pensar casi ininterrumpidamente, como sus desafíos atrevidos e iconoclastas a las ideas establecidas, lo que despertó en Watson un sentimiento de afinidad con él poco después de su llegada a Cambridge, en 1951. Después de dos años de vagar por varios desangelados laboratorios de bioquímica mientras hacía sus estudios de posdoctorado, Watson encontró finalmente en Crick a alguien que compartía sus intereses: conocer la naturaleza molecular del gen. La estimulación intelectual fue inmediata y catalítica. Como escribió Watson en carta a Delbrück, en diciembre de 1951:

Crick es sin duda la persona más brillante con la que haya yo trabajado y lo más parecido a Pauling que haya visto; de hecho tiene un aspecto considerablemente semejante al de Pauling. No deja de hablar y pensar y como paso gran parte de mi tiempo en su casa (tiene una encantadora esposa francesa que guisa estupendamente) me encuentro en un estado de animación suspendida. Francis ha atraído a la mayoría de los científicos jóvenes interesantes y por eso, cuando tomo té en su casa, suelo encontrarme con muchos de los personajes de Cambridge.

Dado que Schrödinger era su antepasado intelectual común, Watson y Crick se representaban la biología con criterios muy semejantes, aun cuando su formación fuese diferente. Crick era esencialmente un físico, que sentía poco o ningún interés por la bioquímica. Watson era un geneticista de fagos, que había llegado a la conclusión de que cualquier respuesta a la pregunta de cómo funcionaban los genes requería conocimientos acerca de la química celular. El interés de Crick por la genética lo había conducido a trabajar con macromoléculas biológicamente importantes, que en aquel tiempo eran para él lo mismo que las proteínas. El interés de Watson por la genética lo había conducido al estudio de la estructura de las moléculas de la herencia, que en aquel tiempo era para él tanto como decir ácidos nucleicos. El origen de esta diferencia de punto de vista y los medios para su allanamiento constituye la clave para comprender cómo decidieron Watson y Crick concentrar sus esfuerzos sobre el ADN en cuanto material hereditario. Comenzaron a trabajar un año o más antes de la publicación de la prueba definitiva de Hershey y Chase de que el ADN era en verdad el material hereditario. Por consiguiente, sus razones para elegir el estudio del ADN en vez de las proteínas dependieron de otras influencias.

Desde la década de 1940 Crick había venido buscando alguna manera de vincular la estructura del gen con la estructura proteínica. Estaba convencido de que la especificidad de las proteínas estribaba en sus sucesiones de aminoácidos y que esta sucesión tenía que estar relacionada de algún modo con el ordenamiento del material hereditario. Pero no estaba seguro de lo que era el material hereditario y no se sentía inclinado a asignarle a los ácidos nucleicos un papel de consideración en la trasmisión de la información hereditaria. Crick era amigo íntimo de Maurice Wilkins, que desde la década de 1940 había venido estudiando pa-

trones de difracción de rayos X en el ADN, en el Kings College de Londres. Aun cuando Crick había oído las conferencias de Wilkins sobre el ADN en más de una ocasión, no debió haberle llamado mucho la atención la idea de que la molécula de ADN era digna de estudio, ni le pareció muy interesante que los datos preliminares de Wilkins sugiriesen que la molécula tenía forma helicoidal. En cierta ocasión, mientras tomaban el té, se dice que Crick le recomendó a Wilkins, "¡lo que debe hacer es buscarse una buena proteína!" El ADN era, en efecto, muy difícil de estudiar mediante la difracción de rayos X, ya que la preparación de cristales singulares es en extremo difícil, por no decir imposible. Los patrones de difracción son, por lo tanto, mucho más difíciles de interpretar. Crick tenía razón de cierta manera, pues nadie que estuviese en su sano juicio elegiría *a priori* estudiar el ADN mediante el análisis de difracción con rayos X, pero Wilkins y otros tenían un sentido de la importancia de la molécula que Crick no podía captar. Fue ahí donde entró en escena Watson.

Watson, por supuesto, estaba familiarizado con el trabajo de Avery y sus colaboradores desde 1944; pero ese trabajo no era concluyente y no lo condujo en sí mismo directamente al ADN como material hereditario. Probablemente fue más importante la impresión que se había formado Luria de que el ADN "comenzaba a oler como el material genético esencial". De hecho, primordialmente con base en esto, Luria había alentado a Watson para que realizase su trabajo posdoctoral en el laboratorio de bioquímica de Herman Kalckar (1908-[1991]) en Copenhague para estudiar la química del ADN. Aunque a Watson le aburrían patentemente estos estudios químicos, en la primavera de 1951 se enteró del trabajo de Wilkins en Kings College. A Watson le pareció que el centro de la atención para Wilkins había sido la estructura de la molécula misma; no estaba dispuesto, en sus teorías estructurales, a considerar la función biológica (genética) de manera muy real. Wilkins era, ante todo, un estructurista de corazón. Sin embargo, el viaje de Watson a Inglaterra para

enterarse más de los estudios con rayos X tuvo el premio inesperado de un encuentro con Crick, y eso cambió el fiel de la balanza.

En Watson, Crick encontró un biólogo versado en genética (cosa que no era Crick), pero que ansiaba saber cómo funcionaba el gen al nivel molecular. En Crick, Watson encontró un físico que no sólo sabía algo acerca de la cristalografía con rayos X sino que estaba interesado primordialmente en relacionar la estructura de los genes con la función biológica. Fue algo nuevo y estimulante para Watson, el cual sentía que los demás esfuerzos individuales que había conocido —del grupo de Kalckar o incluso de Wilkins— conducían por sí mismos en direcciones inciertas y probablemente infructuosas.

Los detalles de la colaboración de Watson y Crick, así como los problemas técnicos (o conceptos) que tuvieron que resolver para armar la estructura de la molécula de ADN, han sido narrados en varias publicaciones recientes, la más emocionante y provocativa es el controvertido libro de Watson titulado *The Double Helix*. Se sale de los límites de la presente obra volver a narrar la crónica de este descubrimiento, no obstante lo cual es necesario hacer un breve resumen del trabajo de Watson y Crick entre el otoño de 1951, y la publicación del histórico ensayo en *Nature,* en abril de 1953, para comprender cómo se forjó la trama de la biología molecular gracias a la unión de las escuelas estructurista, informacionista y bioquímica de genética.

Luego de haber decidido que trabajarían sobre la estructura del ADN, Watson y Crick trataron de idear un modelo molecular que no sólo estaría de acuerdo con los datos de la difracción de rayos X sino que también daría cuenta y razón de las funciones duales de la autocatálisis y de la heterocatálisis. Los estudios de difracción de los rayos X de Wilkins y su asociada Rosalind Franklin habían puesto en claro que la molécula de ADN estaba formada por capas apiladas de subunidades cuya forma geométrica regularmente espiralada se repetía cada 3.7 *A* unidades.

(Véase figura VII.6.) Estaba aclarado también que la molécula era un polímero de cadena larga cuyo diámetro era constante a todo lo largo de ella. Como vimos anteriormente, la composición química del ADN había sido determinada a principios de la década de 1930; se demostró que constaba de cuatro bloques de construcción, dos bases de purina, y dos de pirimidina, enlazadas con grupos de azúcares y de fosfatos para formar nucleótidos (véase la figura VII.5.). Los grupos azúcar de un nucleótido estaban enlazados químicamente, como se sabía, al grupo fosfato de otro, con lo que se formaba una "columna vertebral" o "espinazo" de azúcar-fosfato que corría a lo largo de la molécula. Ésta era la información básica con que contaban Watson y Crick para empezar. Tenían como meta determinar de qué manera casaban unas con otras estas partes de manera estructural y biológicamente significativa.

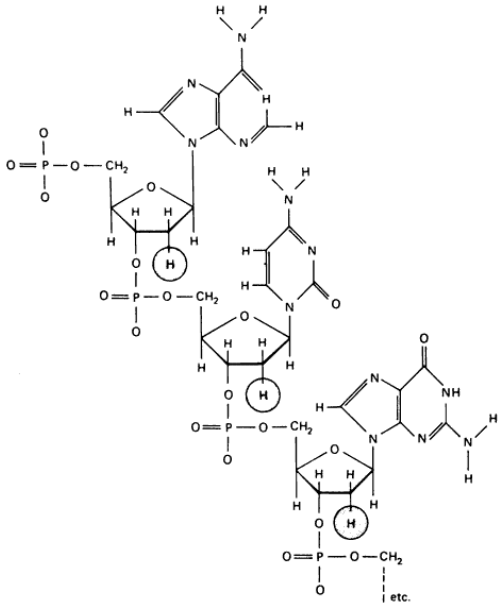


FIGURA VII.5. *Sucesión de tres bases conectadas con un espinazo de azúcar-fosfato en un hilo de la molécula de ADN.*

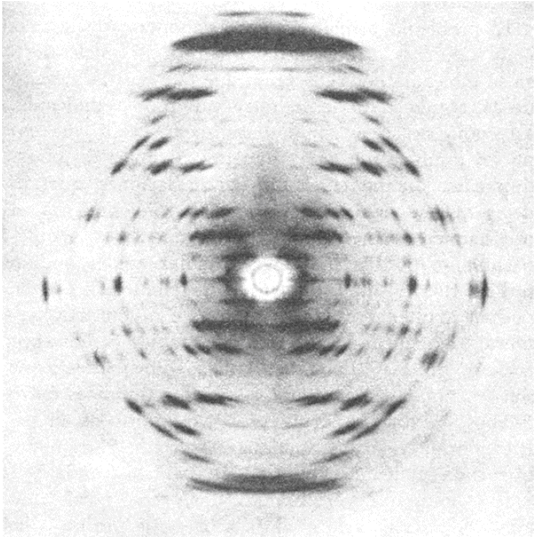


FIGURA VII.6. *Patrón de difracción de los rayos X a través del ADN, tomado de la obra de Maurice Hugh Frederick Wilkins. El ordenamiento circular de puntos a diámetros cada vez más amplios indica la naturaleza espiral de la cadena de ADN. [Con permiso de M. H. F. Wilkins.]*

El problema principal puede exponerse de la manera siguiente. Todo ordenamiento de nucleótidos en la molécula de ADN tenía que dar cuenta y razón de la regularidad de la estructura de la molécula, así como de su estabilidad química. Tenía que explicar también de qué manera la molécula podía duplicarse fielmente. Estas consideraciones querían decir que se debía determinar no sólo cuál era el ordenamiento físico de las partes que fuese geométricamente posible sino en particular cuáles podían ser las fuerzas interatómicas e intramoleculares que podían mantener unidas las partes. La columna vertebral de azúcar-fosfato era mantenida unida por fuerzas grandes llamadas *enlaces covalentes,* que son los tipos más comunes de enlaces químicos entre átomos en una molécula. Pero los datos de la difracción de rayos X habían establecido claramente que cada molécula de ADN estaba constituida por varias columnas vertebrales (dos, tres, quizá más aún) de azúcar-fosfato con sus bases de purina o de pirimidina. ¿Cómo se mantenían unidas estas cadenas? Una posibilidad era que varias cadenas de nucleótidos se hallasen enlazadas por fuerzas de atracción débiles (como los enlaces de hidrógeno o las fuerzas de Van der Waals) entre bases semejantes (es decir, adeni-

na y adenina, citosina y citosina), o entre tipos de bases semejantes (es decir, purina y purina, pirimidina y pirimidina). Otra era que bases desemejantes se atrajesen: que una purina atrajese a una pirimidina. Otras posibilidades más eran que partes de la columna vertebral de azúcar-fosfato atrajesen a partes de otras, o que las bases de la misma molécula se atrajesen unas a otras, de modo que la columna vertebral singular de azúcar-fosfato se doblase y plegase sobre sí misma. Hasta bien entrado 1951, este último fue el tipo de estructura que Crick creyó más posible.

En 1951, sin embargo, tres factores influyeron en la dirección del pensamiento de Watson y Crick. Uno de ellos fue un encuentro fortuito con un joven matemático de Cambridge, John Griffith, que también estaba algo interesado en algunos problemas bioquímicos. Griffith aceptó calcular para Watson y Crick cuáles serían las fuerzas atractivas (interacciones débiles) entre bases *semejantes* en una molécula de ADN. Crick aún estaba pensando en términos de bases de la misma cadena que se atraían unas a otras, cuando se encontró con Griffith, algún tiempo después, durante el té le preguntó si había hecho los cálculos. Griffith respondió que lo había hecho y que por motivos teóricos pensaba que, en vez de que bases semejantes se atrajesen, bases desemejantes parecían atraerse unas a otras. Crick no se alteró, porque inmediatamente vio otra posibilidad, el apareamiento complementario, que explicaría la duplicación muy bien: *A* va a hacer *B* y *B* va a hacer *A*. Sin embargo, este descubrimiento no arrojaba luz sobre la naturaleza tridimensional total de la molécula. Más importante fue el encuentro entre Watson y Crick y un bioquímico austriaco refugiado, Erwin Chargaff (1905-[2002]), que se encontraba entonces en el Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia. Chargaff se encontraba de visita en Cambridge, en junio de 1952, y Kendrew lo presentó con Watson y Crick. Según Crick, durante su encuentro tuvo lugar la conversación siguiente:

> Le estábamos diciendo, como chicos proteínicos que éramos, "bueno, ¿a dónde ha llevado todo ese trabajo sobre los ácidos nucleicos? No nos ha dicho nada de lo que queremos saber". Chargaff, ligeramente a la defensiva, respondió: "Bueno, por supuesto, tenemos las proporciones 1 : 1". Y entonces le dije: "¿Qué

es eso?" Y me contestó: "¡Todo está publicado!" Claro que como no había leído la bibliografía no podía yo estar enterado. Entonces me lo dijo y resultó que el efecto era eléctrico. Por eso lo recuerdo. De pronto, pensé: "¡Dios mío, si tenemos un apareamiento complementario entonces forzosamente se consigue una proporción 1: 1!" En esa etapa, me había olvidado de lo que me dijo exactamente Griffith. No recordaba los nombres de las bases. Entonces, fui a ver a Griffith y le pregunté cuáles eran sus bases y las puse por escrito. Luego, me olvidé de lo que Chargaff me había dicho, de modo que tuve que echar marcha atrás y leerme la bibliografía. Para mi sorpresa, las parejas de que me habló Griffith eran las parejas de que me había hablado Chargaff.

Así pues, en la primavera de 1952, Crick se dio cuenta de que el apareamiento complementario de bases desemejantes era probablemente el formato básico de la construcción de las moléculas de ADN. Esta toma de conocimiento fue muy importante, pues reveló de qué manera podía mantenerse unida la molécula y como podía hacer réplicas de sí misma. Sin embargo, aún no se tenían evidencias acerca del número de "hilos" que constituían la molécula, o de las relaciones espaciales que mantenían entre sí.

Una tercera clave provino no tanto del contenido como del método utilizado por Linus Pauling en sus estudios sobre la hélice alfa de proteína. La teoría de Pauling, publicada en 1950, sugería que las proteínas de cada cadena polipeptídica, en la mayoría de las proteínas conocidas, se pliegan automáticamente en forma espiral, como la de un resorte de cama, y las mantienen en su lugar enlaces de hidrógeno entre los aminoácidos. Aun cuando esta idea del autoenlace entre partes de la misma molécula puede haber dado origen a la errónea concepción de Crick, de que la molécula de ADN era quizá un solo hilo plegado sobre sí mismo, el método utilizado por Pauling era importante. Al trabajar partiendo de consideraciones teóricas para la construcción de modelos, que luego sometía a prueba mediante los resultados obtenidos con la difracción de rayos X, Pauling ideó una manera física única de concebir las dimensiones moleculares. Utilizando este método, Watson y Crick usaron modelos a escala de las bases de purina y de pirimidina para determinar cuáles dimensiones y ordenamientos casarían con las exigencias teóricas del enlazamiento de hidrógeno y los requisitos empíricos de las reglas de Chargaff. Este método demostró ser valiosísimo, pues permitió a Watson y Crick proponer diversas posibilidades y luego probar-

las con los patrones de difracción con rayos X del ADN para ver si se podía encontrar alguna correlación.

El trabajo de Watson y Crick durante el invierno de 1953 cayó en una suerte de frenesí. El celo que pusieron en la construcción de un modelo de ADN se vio acicateado por el conocimiento de que Pauling había prometido también producir un modelo muy pronto. Las posibilidades se habían reducido a una molécula de dos o de tres cadenas (no una sola cadena) en la cual las bases apuntarían hacia dentro y los espinazos de azúcar-fosfato hacia fuera, o las bases apuntarían hacia fuera y el espinazo, de azúcar-fosfato hacia dentro. Wilkins y Rosalind Franklin habían afirmado anteriormente que los datos de los rayos X propendían a descartar una estructura de dos hilos, pero en aquel tiempo no se hallaban preparados para publicar sus resultados, por lo que Watson y Crick no contaron con los datos necesarios para comprobar las posibilidades. Luego, Watson visitó al grupo de Kings College, a principios de febrero, y Wilkins le hizo ver que los patrones de densidad de los rayos X no descartaban, después de todo, el modelo de dos hilos. Además, se enteró también de que la sugerencia original de Rosalind Franklin, hecha cerca de un año antes, de que el espinazo de azúcar-fosfato tenía que estar en la parte de fuera, había sido verificada completamente por recientes estudios de difracción. Las dos últimas semanas de febrero resultaron ser el periodo crítico. Mientras Crick intentaba periódicamente trabajar en su tesis, Watson se hallaba construyendo modelos de moléculas de ADN de dos y tres hilos. Trató primero de colocar las columnas vertebrales de azúcar-fosfato en el interior de la molécula, ya que mientras las bases se encontrasen en la parte de fuera sus exactas interacciones químicas podían ser cómodamente ignoradas. Pero, si se hallaban colocadas en el interior, según Watson, "existía el problema inmenso de cómo juntar dos o más cadenas que tenían sucesiones irregulares de bases". Ni Watson ni Crick, a mediados de febrero, abrigaron muchas esperanzas de resolver este problema.

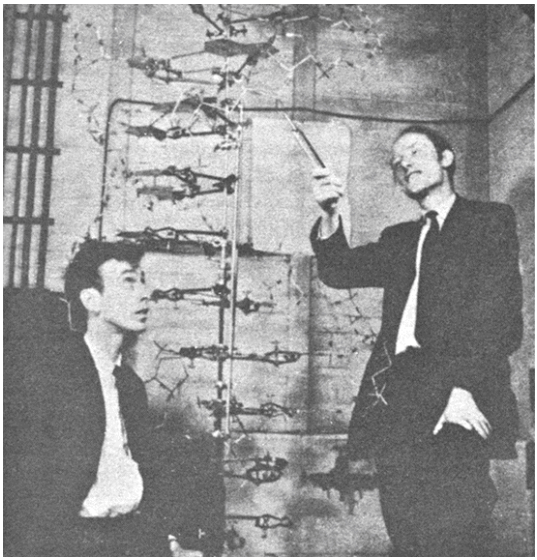


FIGURA VII.7. *Watson (a la derecha) señala una porción del modelo de ADN. Fue construido para probar las diversas teorías de la configuración molecular que casasen con el trabajo exacto de cristalografía con rayos X de Wilkins y Franklin. Crick está a la izquierda. Fotografía por cortesía del doctor J. D. Watson.*

Las moléculas orgánicas existen frecuentemente en una de varias formas estructurales, de acuerdo con diversas condiciones experimentales (como el pH). Al trabajar con sus modelos moleculares de cartón, Watson y Crick habían utilizado una de varias formas posibles de las bases de purina y de pirimidina. Luego de ensayar varias maneras de hacer que las bases casasen unas con otras a lo largo de los hilos de la molécula, solicitaron el consejo de Jerry Donohue (1920-[1985]), químico estadunidense que compartía su oficina. Donohue les señaló a Watson y a Crick que habían estado empleando una forma equivocada de la molécula y, cuando les sugirió la forma correcta, la idea los deslumbró como un relámpago. Crick describió el punto que de pronto resultó muy claro:

> Jerry y Jim estaban junto al pizarrón y yo estaba en mi escritorio, y de pronto pensamos: "Bueno, quizá podríamos explicar las proporciones 1 : 1 apareando las bases". Parecía ser muy bueno como para creerlo. De modo que, en este momento (jueves 20 de febrero) los tres estábamos en posesión de la idea para juntar las bases y hacer los enlaces de hidrógeno.

Teniendo una idea equivocada de la forma de las bases, los enlaces de hidrógeno habían sido difíciles de concebir, puesto que las distancias espaciales eran tales que dichos enlaces no se podían formar fácilmente en la molécula. Con la nueva forma de las ba-

ses, sin embargo, los enlaces de hidrógeno parecían ser harto posibles. No obstante, la pregunta seguía siendo, "¿cómo se enlazaban las bases, cuáles son cuáles?" Un día, mientras jugueteaba con los modelos de cartón que tenía en su escritorio, Watson se fijó en que un par de adenina-timina, vinculado por dos enlaces de hidrógeno, tenía la misma forma y dimensiones moleculares que un par de citosina-guanina. Este apareamiento explicaría de un solo golpe la constancia del diámetro de la molécula de ADN y las proporciones 1: 1 de las bases, de que había hablado Chargaff. Durante cerca de una semana, Watson y Crick nada hicieron más que construir modelos de ADN con el esquema de apareamiento de bases A-T, C-G (véase la figura VII.7.), empeñados en mostrar que todos y cada uno de los principales ángulos de rotación exhibidos por los datos de la difracción de rayos X podían ser explicados. Después de varias casualidades y diseños bien concebidos, aparte de la excelente memoria de Watson para su reciente visita al laboratorio de Wilkins, Watson y Crick lograron probar su modelo cotejándolo con algunos resultados empíricos. Los dos casaban extraordinariamente bien.

El modelo de ADN de Watson y Crick, anunciado en un breve artículo aparecido en *Nature,* en abril de 1953, está constituido por dos hélices que se arrollan la una sobre la otra, a la manera de una escalera de caracol, cuyos escalones son bases apareadas, en tanto que el espinazo de azúcar-fosfato corre por la parte de fuera (véase la figura VII.8.). Los dos "hilos" del modelo de Watson y Crick son *complementarios* el uno del otro, de manera que cuando aparece una adenina en un hilo, se encuentra inmediatamente enfrente de ésta una timina (vinculadas entre sí por un enlace de hidrógeno).

Este modelo daba cuenta y razón estupendamente de todas las características genéticas, bioquímicas y estructurales primordiales. En los niveles bioquímico y estructural, explicaba los datos de rayos X característicos de las hélices, el diámetro constante de la fibra, el apilamiento de bases a intervalos regulares y las pro-

porciones 1 : 1 de las bases. En el nivel biológico explicaba tanto la autocatálisis como la heterocatálisis y sugería el mecanismo por el cual el ADN almacena información genética. La autocatálisis, o el hacer réplicas de la molécula de ADN, podía ocurrir si cada hilo actuaba como plantilla para la construcción de su pareja. Así, cuando los hilos se separaban, cada uno formaba su complemento y el resultado eran dos moléculas completas donde antes sólo una existía.

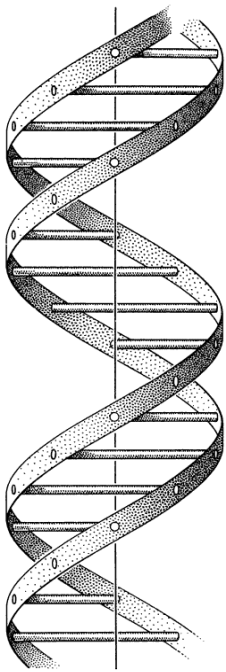
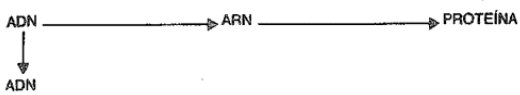


FIGURA VII.8. *La hélice de ADN, el modelo tridimensional de Watson y Crick. Tomado de* Nature *(1953), pp. 737-738.*

Aun cuando no se tenía la prueba del mecanismo de la heterocatálisis en 1953, el nuevo modelo permitía observar la manera como el ADN podía funcionar para guiar la síntesis de otras moléculas. Cada hilo de ADN podía servir de plantilla para formar una molécula intermedia portadora de mensaje, probablemente uno de los otros tipos de ácido nucleico, el ARN (ácido ribonucleico). El ARN formado con la plantilla de ADN podía portar la información genética desde el núcleo hasta la maquinaria metabólica de la célula en el citoplasma, donde podía guiar la for-

mación de proteínas específicas. Sin embargo, quizá fue más importante aún la idea de Watson y Crick de que la sucesión de bases (nucleótidos) a lo largo de cualesquiera de los hilos de la molécula de ADN contenía información genética específica, que se traducía en una sucesión determinada de aminoácidos en una proteína. De tal modo, la vieja idea de los geneticistas bioquímicos, de que los genes producen proteínas, o polipéptidos, podía ahora comprenderse en términos de la sucesión de bases a lo largo del ADN, que determinaba la sucesión de aminoácidos a lo largo de las proteínas. Aun cuando el mecanismo específico de la codificación todavía no se conocía, por lo menos se contaba con una dirección para el estudio del problema.

De 1953 a 1963, la mayor parte de las respuestas a estas preguntas se obtuvo en una sucesión rápida y casi explosiva. La existencia de varias clases de ARN, postulada a fines de la década de 1950, quedó confirmada a comienzos de la de 1960. De esta manera se hizo posible construir un esquema bioquímico completo para las proteínas de los genes. El mismo esquema proporcionó también una explicación congruente de la duplicación del ADN. El diagrama que aparece a continuación, en el que se esquematizan estos dos conjuntos de relaciones, pasó a ser conocido como el *dogma medular* de la biología molecular.



La dirección vertical indica autocatálisis, llamada por sus nuevos nombres de duplicación o trasmisión. La sucesión horizontal, que indica heterocatálisis, podría dividirse realmente en dos reacciones separadas, como se indica arriba. A la primera se la llama *transcripción* (ADN→ARN) en tanto que a la segunda se la llama *traducción* (ARN→PROTEÍNA). A medida que se fue aclarando la ruta metabólica por la que estos procesos se llevan a cabo, fue posible sintetizar proteínas completas en tubos de ensayo sin presencia de células (mediante la utilización sólo de precursores

y plantillas de ADN o ARN). No obstante lo emocionante que haya podido ser la síntesis de proteínas *in vitro* a partir de los ácidos nucleicos, probablemente el acontecimiento más revolucionario de la década de 1960 fue el desciframiento del código genético en 1963. Independientemente, en los laboratorios de Severo Ochoa (1905-[1993]) y de Marshall Nirenberg [1927-2010] en los Estados Unidos, técnicas refinadas mostraron que sucesiones específicas de las tres bases en el ADN (o en el correspondiente "mensajero" ARN) codificaban cada uno de los 20 aminoácidos. El código era una tripleta: por cada tres bases del ADN existía un aminoácido correspondiente en la cadena polipeptídica. El secreto de la vida, que Watson y Crick habían confiado en descubrir, parecía encontrarse en el código informacional de las moléculas de ADN. En términos moleculares y bioquímicos simples y directos, la respuesta a la pregunta de "¿cómo se duplican los genes y portan la información?", se había encontrado. Se la había hallado, en gran medida, gracias al uso de información proveniente de la bioquímica (rutas de las síntesis proteínicas, el trabajo de Chargaff sobre el ADN), de los estudios de la estructura molecular (cristalografía con rayos X), y de los estudios sobre la naturaleza genética de los procesos portadores de información en la herencia (Delbrück, Hershey y Chase).

Una vez abierto el código genético, la fase dogmática de la genética molecular cedió su lugar a la que ha sido llamada fase académica (iniciada hacia 1963 y mantenida hasta nuestros días). Esta fase final estuvo caracterizada por el trabajo de comprensión de miríadas de detalles de los procesos de duplicación, transcripción o traducción. Fue el periodo pleno de lo que Thomas Kuhn ha calificado de "ciencia normal", en el que se completan las numerosas ramificaciones de las nuevas teorías y se las encaja en un sistema lógico. En particular, la fase académica presenció la elucidación de la estructura molecular del ARN de la transferencia, el trazado de la estructura delicada de los genes y el desarrollo de la idea de la colinealidad entre el ADN y la proteína, el descubrimiento de la estructura específica de cierto número de proteínas

y la demostración de la relación entre la mutación de los genes y la irregularidad estructural en su correspondiente cadena polipeptídica.

La fase académica estuvo caracterizada también por la no aparición de las "otras leyes de la física" de Delbrück y Schrödinger. El establecimiento del dogma medular en su totalidad podría explicarse en términos físicos y químicos conocidos, hasta llegar a las diversas fuerzas de atracción que mantienen unidos los hilos dobles de la molécula de ADN. La esperanza primera de los fundadores de la escuela informacionista, de que la biología habría de conducir a un nuevo concepto de la física, no se hizo realidad. De hecho, ocurrió precisamente lo contrario. Los biólogos quedaron más convencidos aún que en tiempos de Jacques Loeb de que los más complejos de los fenómenos biológicos podían comprenderse en términos de los conceptos actuales de la física y de la química. Con las fases dogmática y académica, se inició una nueva oleada de pensamiento mecanicista y pudo verse cómo comenzaban a formarse de nuevo las viejas líneas de batalla. El reduccionismo, aunque en forma más refinada y sustantiva que el patrocinado por Loeb, regresó una vez más a determinados campos de la biología. Este reduccionismo tuvo más corta vida que su equivalente de la década de 1920, ya que el nuevo espíritu del mecanicismo holista, procedente tanto de la física como de campos de la biología aparte de la bioquímica, comenzó a penetrar en las concepciones de los geneticistas moleculares. La existencia de complejos mecanismos de control y el reconocimiento de que *in vivo* la transcripción y la traducción genéticas es muchísimo más enredada que en los sistemas estudiados *in vitro,* sugirió que las propiedades biológicas de los procesos genéticos no podían reducirse simplemente a la estructura molecular o a reacciones químicas de uno-a-uno.

El dogma medular se extendió incluso hasta la teoría de la evolución. En primer lugar, proporcionó una explicación molecular de la mutación de los genes. Las mutaciones no eran más

que la sustitución de uno o más nucleótidos (o bases) en un hilo de ADN. Como un error tipográfico, un cambio en un aminoácido podía causar la sustitución de un aminoácido por otro o dar lugar a una región "carente de sentido" del mensajero, que causaba la omisión de un aminoácido en el polipéptido. Un ejemplo específico de esto se mostró concluyentemente a principios de la década de 1960, gracias a los trabajos de Vernon Ingram del Tecnológico de Massachusetts; demostró que la diferencia en un aminoácido entre la hemoglobina de los enfermos de anemia falciforme y la de las personas normales era resultado de la sustitución de una sola base en la correspondiente sección del ADN. Así, un error "tipográfico" en el copiado del código tenía consecuencias enormes para la supervivencia de numerosas personas en generaciones sucesivas. Este y otros ejemplos sugirieron que incluso el mecanismo de la evolución podía bajarse hasta el nivel molecular y en tenderse en los mismos términos que daban cuenta y razón de los procesos de la trasmisión, transcripción y traducción genéticas, así como de la diferenciación embrionaria. La unidad de la biología, tan largo tiempo buscada, parecía estar finalmente al alcance de la mano.

Conclusión

La biología molecular y su subdisciplina específica, la genética molecular, se ocupan tanto de la estructura como de la función de moléculas importantes biológicamente. La genética molecular nació del intento de determinar la naturaleza del gen y la forma en que funciona. En cuanto tal, su esfera de interés abarcó a las que habían estado circunscritas tradicionalmente a la genética o a la bioquímica. Sin embargo, la genética molecular difiere de estos dos campos más limitados. Se distingue de la genética, que hasta fines de la década de 1930 se ocupó primordialmente del problema de la trasmisión, por su interés en el mecanismo de la función del gen. Se distingue de la bioquímica, que hasta la década de 1950 se ocupó primordialmente de la función de las moléculas, por su interés en la arquitectura molecular tridimensional. Los avances iniciales en lo que ahora llamamos biología molecular se hicieron en la esfera de la genética molecular, cuyas conclusiones y métodos se extendieron más tarde a otros campos, como los del desarrollo, la evolución, la inmunología (estudio de la respuesta inmune) o de la fisiología celular (estudio de la estructura y función de la membrana celular). A fines de la década de 1960 el enfoque molecular había invadido muchos de los campos de la biología; había nacido una auténtica biología molecular.

La genética molecular nació del intento de aplicar preguntas funcionales e informacionales al estudio de la estructura, por demás elaborada pero formalista, de la teoría cromosómica mendeliana clásica. De los desengañados físicos cuánticos, como Bohr, Schrödinger y Delbrück provino el impulso romántico para encontrar el escurridizo "secreto de la vida". Estaban convencidos de que ese secreto no se revelaría por la simple reducción de la vida a leyes físicas y químicas conocidas, sino al descubrir nuevas leyes del universo físico gracias al estudio de la vida. Creyeron

que el secreto que anhelaban encontrar se hallaba escondido en la naturaleza del gen. En particular esto significaba los medios por los cuales la información era almacenada y trasmitida y a través de los cuales se sacaban copias de la información. Es interesante observar que los románticos de los primeros tiempos de la genética molecular desmintieron su formación en la teoría cuántica por su antimaterialismo y su desdén de la bioquímica. Admiraban la superestructura formal de la genética clásica, a la que no manchaban consideraciones químicas particulares. Los que emigraron de la física a la biología llevaron consigo un enfoque semejante. Los primeros informacionistas no se interesaron por los detalles de la estructura molecular. Desearon continuar la genética clásica hasta lo que parecía ser su siguiente paso lógico: ¿cuál era el contenido informacional del "gen"? En su calidad de investigadores de los fagos, lo que más les preocupaba era la trasmisión de la información durante la infección de fagos, no las vías bioquímicas de la acción de los genes.

La fase dogmática de la teoría informacionista abarcó la infusión explícita de consideraciones bioquímicas y estructurales en el trabajo más formalista del anterior grupo de los fagos. De la genética bioquímica provino la conexión explícita entre genes y proteínas. El producto directo de la acción de los genes era una cadena polipeptídica, que formaba toda una molécula proteínica (o al menos una parte). Del trabajo de los estructuristas provino, primero, la metodología consistente en deducir la estructura tridimensional de las moléculas grandes del análisis de los patrones de difracción de rayos X. En segundo lugar vino la noción de la especificidad tridimensional de las proteínas como función de la sucesión de aminoácidos. A una generación más joven de informacionistas, menos enamorados de la genética clásica y menos escépticos respecto de la bioquímica, estos descubrimientos sugirieron una posible colinealidad entre la sucesión de la información en el gen y la sucesión de los aminoácidos en su producto, la proteína. Para descubrir esta colinealidad era necesario determinar primero cuál era el material genético explícito y luego

elucidar su estructura tridimensional. La principal preocupación de esta segunda fase de la escuela informacionista no fueron las características químicas o físicas de la estructura molecular, sino las biológicas. Los guió el deseo de encontrar una estructura molecular que pudiese dar cuenta y razón de la capacidad del material genético de hacer duplicados de sí mismo y de codificar las sucesiones de aminoácidos en las proteínas. Que el ADN y no la proteína era el material genético no se hallaba tajantemente comprobado en la década de 1950. No obstante lo cual, el "sentimiento" entre numerosos informacionistas, especialmente de los que habían quedado bajo la influencia de Delbrück y Luria, era que el más factible de los aspirantes era el ADN. La obra de Hershey y Chase en 1952, subsiguiente respecto de la de Avery y sus colaboradores en 1944, confirmaron ese "sentir". Pero, hacia estas fechas, Watson, Crick y otros (entre los que hay que contar a Pauling) tenían la mira puesta en los ácidos nucleicos.

La obra de Watson y Crick reunió los enfoques informacionista, estructurista y bioquímico de los problemas de la genética (y, por extensión, de toda la biología). Se dieron cuenta de que era necesario conocer la estructura exacta del material genético, hasta llegar a todo ángulo de enlace y a todas las distancias espaciales entre diferentes átomos y grupos de átomos. Y para esto era necesario utilizar los métodos desarrollados por la escuela estructurista. Sólo de esta manera, razonaron, podría comprenderse el mecanismo exacto de las réplicas del gen y el control de la síntesis de proteínas. Pero el copiado de los genes y la guía de la síntesis proteínica eran problemas claramente bioquímicos; encerraban el uso de conjuntos de precursores en las células y estaban íntimamente conectados con diversas vías metabólicas. Además, el conocimiento de la bioquímica del ADN, por ejemplo, de la forma específica de las bases en la molécula *in vivo,* era esencial para establecer la estructura molecular última.

Aunque se percataron de la importancia que tenía el uso de información estructural y bioquímica acerca del ADN, Watson

y Crick eran sobre todo informacionistas de corazón. Su interés estuvo guiado desde un principio por las intrigantes preguntas de Schrödinger acerca de los genes y el secreto de la vida. La pregunta más importante fue, para ellos, "¿cómo se transforma la estructura de los genes en la estructura de proteínas?" Esto constituía la clave para comprender la vida, porque era así como la vida se distinguía de la mayoría de los fenómenos no vivos con que estaban familiarizados los científicos. La estructura era importante, pero estaba sometida, en la mente de Watson y Crick, a la función. Cada rasgo estructural tenía que ser congruente con las demandas biológicas hechas a la molécula de ADN. Fue esta insistencia en relacionar los conocimientos estructural y bioquímico con las exigencias de la función biológica lo que permitió a Watson y a Crick juntar los enfoques estructurista y bioquímico antes separados.

Por todo lo dicho anteriormente, parecería que la genética molecular representó un rompimiento tajante con la genética clásica y que el enfoque molecular de la biología en su conjunto fue una ruptura con la tendencia al antirreduccionismo encarnado en el trabajo de Henderson, Cannon y otros. Ninguna de estas dos cosas es enteramente cierta. De hecho, la biología molecular tiene un fuerte elemento de continuidad con su pasado.

La genética clásica de la escuela de Morgan había formulado preguntas acerca de la naturaleza del gen y su acción a las que no se podía dar respuesta en las tres décadas siguientes al descubrimiento de la *Drosophila* en 1910. Pero las preguntas se mantuvieron vigentes mientras otros problemas se estudiaban en el laboratorio. Lo que Morgan y sus colaboradores habían hecho fue forjar un concepto complejo, lógicamente congruente, pero formalista de la genética totalmente apartado de toda fundamentación bioquímica. Era materialista porque trazaba la relación entre los genes invisibles y los cromosomas visibles, pero carecía por completo de cualquier concepto de función química o fisiológica. Sin embargo, la existencia de preguntas funcionales, for-

muladas por Morgan y otros, no cayó en oídos del todo sordos. No fue por coincidencia por lo que dos de los que encabezaron los enfoques bioquímico e informacional posteriores, George Beadle y Max Delbrück, respectivamente, trabajaron en el laboratorio de Morgan en el Tecnológico de California, durante varios años. Se llevaron consigo, primero, la convicción de que las cuestiones funcionales eran en extremo importantes. Tal era, en resumidas cuentas, la finalidad expresa del departamento de Morgan en el Tecnológico de California: destacar el enfoque funcional (lo que quería decir, lo físico y lo químico) de la biología. En segundo lugar, se enteraron de la enorme complejidad de la organización de los genes; de la idea de que los genes tenían que ser sustancias muy grandes y complejas. En tercer lugar, vieron que la *Drosophila* no habría de ser probablemente el mejor organismo para los estudios funcionales, el organismo idóneo que había sido para el estudio de la estructura cromosómica y el mecanismo de la trasmisión. Cada uno de ellos se lanzó a encontrar un sistema que pudiese proporcionar mejores respuestas a las nuevas preguntas. De este modo, aun cuando la genética molecular haya representado una desviación respecto de la genética clásica, creció a partir del anterior trabajo en genética y, en cierto sentido, llevó ese trabajo hasta su extensión lógica, el nivel molecular.

Tampoco representó la biología molecular, especialmente en sus primeras etapas, un retorno al anticuado materialismo mecanicista de Jacques Loeb. Los físicos emigrados que lanzaron el enfoque informacionista de la biología —particularmente Bohr, Delbrück y Schrödinger— eran antimecanicistas y antirreduccionistas en la acepción más vieja de estos términos. Todos reconocían que los seres vivos actuaban de acuerdo con las mismas leyes que regían la materia inerte; no había fuerza vital en el mundo vivo que no se encontrase en la materia inorgánica. Pero sentían que las formas más viejas de reduccionismo estorbaban la visión de los rasgos fundamentales de la complejidad de la vida. Reducir estos fenómenos al nivel de las reacciones químicas co-

nocidas era perder de vista el hecho de que su organización compleja era, de hecho, parte de sus características biológicas. Por ejemplo, Delbrück estableció este punto con suma claridad cuando afirmó que el trabajo de Loeb era una buena ilustración de "una concepción ingenua de la biología, según la cual carecía de sus propias leyes y no podía distinguirse de las ciencias físicas". Loeb, en su opinión, simplemente deseaba convertir todos los fenómenos biológicos en rama de la bioquímica. El vínculo que Delbrück y otros parecían discernir entre la bioquímica y el reduccionismo ingenuo puede explicarnos su hostilidad para con esta disciplina, hostilidad que contagió a otros dedicados como él al trabajo en las primeras etapas de la investigación sobre los fagos. Ni Delbrück ni otros de la primera escuela informacionista pretendieron que no se debiese estudiar bioquímica o que la bioquímica no se debiese aplicar a los problemas genéticos. A lo que se oponían era a la idea de que la bioquímica fuese el punto de salida y de llegada de toda investigación biológica. Otros enfoques eran importantes y debían cultivarse para que pudiese surgir una biología verdaderamente significativa.

Como vimos en el capítulo IV, esta concepción era semejante a la de Henderson y otros y estaba relacionada con las nociones de complementariedad y fenomenalismo introducidas primero en la física por la teoría cuántica. De tal modo, nada tiene de sorprendente que la primera escuela informacionista de biología, integrada como lo estaba por antiguos teóricos cuánticos, tuviese los mismos prejuicios filosóficos. Así pues, el desarrollo de la escuela informacionista brotó de la misma concepción de la naturaleza y de la misma filosofía de la ciencia que el trabajo de Henderson sobre sistemas autorreguladores. Sin embargo, el desarrollo posterior de la biología molecular mostró una tendencia a retornar al antiguo reduccionismo. Algunos de quienes trabajaron con fagos y con *E. coli* (una ameba) de principios de la década de 1960 calificaban las células de simples colecciones de moléculas o solían decir que "lo que es cierto de *E. coli* es cierto del ele-

fante", al estilo de las afirmaciones más escandalosas de Loeb. Sin embargo, muchos biólogos moleculares se percataron de que el conocimiento de la estructura molecular completa del ADN no proporcionaba necesariamente conocimientos acerca de su función, sus procesos de autorregulación (¿cómo sabe cuándo empezar y cuándo terminar?) o su evolución. Las lecciones de los primeros informacionistas han llegado hasta el desarrollo de la moderna biología molecular. La tendencia a retornar a una concepción mecanicista más antigua, estimulada por los grandes éxitos del enfoque molecular a fines de la década de 1950 y comienzos de la de 1960, fue frenada, así pues, por la filosofía persistente de quienes habían fundado el campo dos décadas antes.

El crecimiento de la biología molecular ha mostrado la unión de los conceptos *evolutivo, hereditario, embriológico, bioquímico* y aun *anatómico* (en su nueva forma de anatomía molecular) de manera que habría alegrado los corazones de Ernst Haeckel y August Weismann. Fue una verdadera unión, porque redujo toda una multitud de fenómenos al mínimo común denominador y, para los biólogos del siglo XX esto era tanto como decir moléculas. Las ideas capitales de la moderna biología molecular han demostrado ejercer el mismo efecto unificador de los diversos aspectos del estudio de la vida que las ideas de Darwin ejercieron un siglo antes. Sin embargo, los criterios aceptados para la construcción de teorías y para la búsqueda de ciertas clases de testimonios o pruebas fueron por completo diferentes en cada uno de los dos periodos. La biología molecular fue testigo de la culminación de una tendencia, que tuvo sus primeros comienzos en la década de 1880 con la aparición de la *Entwicklungsmechanik,* conforme a cuyos principios había que tratar al organismo al modo experimental, mediante el uso de las herramientas metódicas de la física y de la química. Mientras que la teoría de Darwin no sugería ninguna manera inmediata de poner a prueba experimentalmente sus afirmaciones (de hecho se llegó a pensar que la evolución era un fenómeno de desarrollo bastante lento como para que se pu-

diese observar en el laboratorio), las máximas del dogma primordial podían ser sometidas de inmediato a prueba (¡y lo fueron!). Las predicciones realizadas a partir de la teoría de Darwin no podían verificarse, en tanto que las del dogma primordial sí podían ser objeto de verificación fácilmente (o de contradicción, según el caso). De tal modo, aunque ambas teorías proporcionaron un centro en torno del cual unificar cierto número de esferas dispares de la biología, llegaron a este fin con metodologías totalmente diferentes. Es este cambio de la metodología lo que ha caracterizado el crecimiento de las ciencias de la vida desde fines del siglo XIX hasta nuestros días.

BIBLIOGRAFÍA

La biología y sus antecedentes en el siglo XIX

No hay libros que se ocupen de manera directa y general de la historia de ninguna de las ciencias, pero en especial de la biología, en el siglo XX. La *History of Biology* de Erik Nordenskiold (Nueva York, 1928), a pesar de su antigüedad, es todavía una de las pocas fuentes que tratan de la historia de la biología en los primeros años del siglo XX. Nordenskiold trata muy esquemáticamente lo que discute, por lo que, sin embargo, su valor es limitado. Se toca toda una variedad de temas en el libro de R. Harré, *Scientific Thought 1900-1960: A Selective Survey* (Oxford, Clarendon, 1969) que se ocupa principalmente de la cronología y de dar los datos acerca de quién descubrió qué cosa y cuándo lo hizo. Los autores de cada uno de los artículos son especialistas en alguna disciplina científica que hacen la crónica del desarrollo de los descubrimientos y las ideas en sus campos. Hay en ella ensayos sobre "Biochemistry", de S. G. Waley; "Molecular Biology", de G. H. Haggis; "Ecological Genetics", de E. B. Ford; "Hormones and Transmitters", de H. Blaschko; "Cell Biophysics", de D. Nobel; "The Viruses", de N. W. Pirie y "Ethology", de N. Tinbergen. En la obra de Mary Alice y Howard Ensign Evans, *William Morton Wheeler, Biologist* (Cambridge, Mass., 1970) se encuentran útiles exposiciones acerca de campos como la genética, la evolución, la conducta y la historia natural. Más que una biografía, este libro bien escrito es, por muchos conceptos, un retrato del paso de la biología dominada por la historia natural a la biología dominada por el laboratorio.

Por lo que toca a los antecedentes en el siglo XIX de la biología del siglo XX, el mejor lugar para iniciarse en este conocimiento es la obra de William Coleman, *Biology in the Nineteenth Century* (Nueva York, 1971). *A History of European Scientific Thought in the*

Nineteenth Century (Nueva York, reimp., 2 vols., 1964) de John Theodor Merz, originalmente publicada entre 1904 y 1912, es una exposición comprensiva y pormenorizada de las ciencias en general y de su relación con la filosofía. La mayor parte de la información valiosa sobre biología se encuentra en el volumen II (pp. 200-264.). Una obra menos completa pero más reciente es la de Ben Dawes, *A Hundred Year of Biology* (Londres, Duckworth, 1952), que abarca algunos de los primeros años del siglo XX. Para la enunciación de la idea general de que la biología se consolidó primero como ciencia comprensiva por derecho propio durante el siglo XIX, véase de J. W. Wilson, "Biology attains maturity in the nineteenth century", en Marshall Clagett (comp.), *Critical Problems in the History of Science* (Madison, Wisconsin, 1959), pp. 401-418. Wilson destaca particularmente el papel desempeñado por las teorías celular y protoplásmica como conceptos unificadores en el pensamiento biológico de mediados y fines del siglo XIX. Una obra reciente de Elizabeth Gasking, *The Rise of Experimental Biology* (Nueva York, Random House, 1970), examina de manera muy legible el crecimiento del experimentalismo desde el siglo XVII hasta fines del XIX.

Para la comprensión del movimiento morfologista, el artículo de Patrick Geddes, "Morphology" de la novena edición de la *Encyclopedia Britannica* (1883), vol. 16, pp. 837-846, es aún una de las exposiciones más completas y concisas de la historia y el significado de este importante campo de la biología del siglo XIX. Un tratamiento más amplio se encuentra en *Form and Function,* de E. S. Russell, publicado por primera vez en 1916 y ahora existente en reimpresión. La obra de otro morfologista más reciente, D'Arcy W. Thompson ha sido cuidadosamente analizada por Stephen Gould: "D'Arcy W. Thompson and the science of form", *New Literary History,* 2, (1971), pp. 229-258. En lo que respecta a los morfologistas clásicos de fines del siglo XIX y comienzos del XX, la vida y obra de August Weismann ha sido tratada por Ernst Gaupp, *August Weismann sein Leben und ein Werk*

(Jena, 1917); ésta es la biografía más útil y completa. A pesar de su título, el ensayo de Weldemar Schleip, "August Weismann's Bedeutung für die Entwicklung der Zoologie und allgemeinen Biologie", *Naturwissenschaften,* 22 (1934), pp. 34-41, no dedica mucho espacio a la influencia de Weismann en el desarrollo ulterior de la biología, sobre todo a comienzos del siglo XX. Una exposición más reciente, en la que se encuentra mucha información valiosa, lo mismo personal que científica, es la de Helmuth Risler, "August Weismann (1834-1914)", *Berichte Naturforschung Gesellschaft Freiburg in Bresigau,* 58 (1968), pp. 77-93. La biografía más autorizada de Haeckel es la de Heinrich Schmidt, *Ernst Haeckel: Leben und Werke* (Berlín, 1926); el aspecto filosófico de la obra de Haeckel se halla mejor destacado en un estudio más reciente, de David DeGrood, *Haeckel's Theory of the Unity of Nature: A Monograph in the History of Philosophy* (Boston, 1956). La historia de la ley biogenética (teoría de la recapitulación) es el tema del ensayo de A. W. Meyer, "Some historical aspects of the recapitulation idea", *Quarterly Review of Biology,* 10 (1935), pp. 379-396; de J. H. F. Kohlbrugge, "Das biogenetische Grundsetz. Eine historische Studie", *Zoologische Anzeiger,* 38 (1911), pp. 447-453, y más recientemente de Jane Oppenheimer, "Embryology and Evolution: nineteenth century hopes and twentieth century realities", *Quarterly Review of Biology,* 34 (1959), pp. 271-277, reimpreso en Oppenheimer, *Essays in the History of Embryology and Biology* (Cambridge, Mass., 1967), pp. 206-220. La obra e influencia de uno de los principales morfologistas estadunidenses, W. K. Brooks, es tratada por Dennis McCullough, "W. K. Brook's role in the History of American biology", *Journal of the History of Biology,* 2 (1969), pp. 411-438.

La suerte corrida por la teoría darwiniana en el periodo posterior a la década de 1860 no ha sido tratada ampliamente, sobre todo cuando se la compara con la cantidad de material escrito que se ocupa del periodo anterior a 1860. Sin embargo, en las obras que mencionaremos a continuación encontraremos algu-

nas indicaciones del curso seguido por la teoría de la evolución a fines del siglo XIX: son dos testimonios contemporáneos de la creciente oposición *científica* a Darwin entre 1880 y 1900: Yves Delage y Marie Goldsmith, *The Theories of Evolution* (Nueva York, 1912), y V. L. Kellog, *Darwinism Today* (Nueva York, 1907); este último es una fuente de consulta excepcionalmente rica y un buen resumen de la bibliografía primaria. Se tratan algunos aspectos de este periodo en el excelente libro de Loren Eisley, *Darwin's Century* (Nueva York, 1961), especialmente en el capítulo IX, "Darwin and the Physicists". Dos ensayos de Garland Allen detallan la acogida que tuvo y las objeciones que se le hicieron a la teoría darwiniana a principios del siglo XX: "Thomas Hunth Morgan and the problem of natural selection", *Journal of the History of Biology* 1 (1968), pp. 113-139, y "Hugo de Vries and the reception of the 'Mutation Theory'", *Journal of the History of Biology* 2 (1969), pp. 55-87. Una exposición acerca de las complejidades de la teoría evolucionista a comienzos del siglo XX se encuentra en la obra de Stephen Gould, "Dollo on Dollo's Law: Irreversibility and the status of evolutionary laws", *Journal of the History of Biology* 3 (1970), pp. 189-212. El neolamarckismo en el siglo XX ha sido investigado por Edward J. Pfeifer en "The genesis of American neo-Lamarckism", *Isis* 56 (1965), pp. 156-167; alguna indicación del grado en que los biólogos buscaron pruebas para justificar el neolamarckismo se encuentra en Arthur Koestler, *The Case of the Midwife Toad* (Londres, 1971), estudio de la vida y obra de Paul Kammerer. El libro de Koestler debe leerse más como una apología de Kammerer, y hasta cierto punto de sus ideas acerca de la herencia de los caracteres adquiridos, que como estimación histórica fiel del movimiento neolamarckista. La respuesta religiosa a la teoría darwiniana en la cultura del siglo XX ha sido sencilla y fielmente captada en los recuerdos personales de John Scopes, *Center of the Storm* (Nueva York, 1967). La obra de Ernst Benz, *Evolution and Christian Hope,* trad. al inglés por H. G. Frank (Garden City, Nueva York, 1966) y la

de John Dillenberger, *Protestant Thought and Natural Science* (Garden City, Nueva York, 1960), tratan del mismo problema de manera más general. La influencia de las ideas evolucionistas en las ciencias sociales se estudia en *Social Darwinism in American Thought* (Boston, 1955) de Richard Hofstadter, el mejor tratado sobre el darwinismo ético, utilizado como racionalización de la explotación capitalista. George W. Stocking ha discutido la influencia de las concepciones específicamente neolamarckianas en la teoría social en "Lamarckianism in social science: 1890-1915", *Journal of the History of Ideas* 23 (1962), pp. 239-256. Las actitudes científicas acerca de la evolución de las razas han sido cabalmente estudiadas en *Outcasts from Evolution: Scientific Attitudes of Racial Inferiority 1859-1900* (Chicago, 1971), de John S. Haller.

Los debates entre el mecanicismo y el vitalismo durante el siglo XIX se tratan en la obra de D. C. Phillips, "Organicism in the late nineteenth and early twentieth centuries", *Journal of the History of Ideas* 31 (1970), pp. 413-432; en el artículo de Gerald Geison, "The protoplasmic theory of life and the vitalist-mechanist debate", *Isis* 60 (1969), pp. 273-292, y en el penetrante ensayo de Reinhard Mocek, "Mechanismus and Vitalismus", *Mikrokosmos-Makrokosmos* 2 (1967), pp. 324-372. Referencias más específicas a la concepción mecanicista en el siglo XX se encuentran en la bibliografía del capítulo IV.

Varias obras que tratan de la filosofía de la biología, en particular de la naturaleza de las explicaciones científicas, son especialmente útiles. *Explanations* (Nueva York, 1970) de Gwynn Nettler es una introducción muy general a la naturaleza de la explicación, y pone ejemplos sacados de todas las disciplinas y situaciones vitales. Es una exposición sencilla y muy legible. Para la comprensión de los modos específicamente científicos de explicación, véanse Arthur Pap, "What is a law of nature?", Thomas Kuhn, "Paradigma and some misinterpretations of science", y Mary Hesse, "The role of models in scientific theory", todos en la compilación de Dudley Shapere, *Philosophical Problems of*

Natural Science (Nueva York, 1965). "Explanation in the biological sciences", *Journal of the History of Biology* 2 (1969), pp. 187-198, de Michael Scriven, junto con la mayoría de los artículos de ese número (vol. 2, núm. 1), se ocupa primordialmente de ejemplos biológicos. Entre los demás artículos que pueden tener interés figuran los de Dudley Shapere, "Biology and the unity of science" (pp. 3-18), Kenneth Schaffner, "Theories and explanations in biology" (pp. 19-34) y Richard Lewontin, "The bases of conflict in biological explanation" (pp. 34-46) . "Cause and Effect in biology", *Science* 134, (1961), pp. 1501-1506, de Ernst Mayr, es un estimulante ensayo que distingue entre los tipos de explicaciones empleadas a menudo por los biólogos para diversos tipos de fenómenos. Más recientemente, David Hull, en *The Philosophy of Biological Science* (Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1974), resume en forma atinada algunos de los problemas básicos de la moderna filosofía de la ciencia en lo tocante a la biología. La obra de Hull supone en el lector poca instrucción formal en materia de biología o de filosofía; el breve espacio de 140 páginas hace que el tratamiento sea un poco brusco a veces, por demás denso en otras, pero es en extremo valioso.

En lo tocante a los conceptos filosóficos del *mecanicismo,* el *idealismo* y el *reduccionismo* en las ciencias naturales, una de las fuentes más útiles y breves es Maurice Cornforth, *Materialism and the Dialectical Method* (Nueva York, 1968). Esta obra es una explicación sencilla del materialismo y el idealismo, con ejemplos de cómo cada concepción abordaría algunos problemas concretos. El aspecto histórico del mecanicismo en la biología del siglo XIX ha sido tratado por Everett Mendelsohn en "Physical models and physiological concepts: Explanation in nineteenth century biology", *British Journal for the History of Science* 2 (1965), pp. 201-219. La naturaleza de la explicación mecanicista en comparación con la holista (no vitalista) en la biología constituye el tema central de dos de los ensayos aparecidos en Ronald Munson (comp.) *Man and Nature* (Nueva York, 1971): Ernest Nagel,

"Mechanistic explanation and organismic biology" (pp. 19-32), y Morton Beckner, "Organismic biology" (pp. 54-62). El artículo de Kenneth Schaffner, "Approaches to reduction", *Philosophy of Science* 34 (1967), pp. 137-147, se ocupa de las cuestiones filosóficas que encierra el "reducir" fenómenos complejos a sus partes componentes, y los tipos de explicación que surgen de tal proceso. Se encuentra un tratamiento de la controversia mecanicismo-vitalismo en el siglo XX en el ensayo de Hilde Hein, "The endurance of the mechanism-vitalism controversy", *Journal of the History of Biology* 5 (1972), pp. 159-188.

La filosofía de la teoría de la evolución ha recibido más atención de los filósofos contemporáneos de la ciencia que cualquier otro problema de la historia de la biología. Toda una sección (III) de la antología de Munson se ha dedicado a las cuestiones filosóficas de la teoría evolutiva, en artículos escritos por Marjorie Grene, Leigh van Valen, Theodosius Dobzhansky, George Gaylord Simpson, Ernst Mayr y John R. Gregg, entre los más interesantes y valiosos.

Rebelión contra la morfología

I. Los orígenes de la embriología experimental

Entre las mejores exposiciones de algunos problemas específicos de la embriología de fines del siglo XIX y comienzos del XX están las de Jane Oppenheimer, embrióloga con un incesante interés en la historia. Varios de sus escritos más útiles, reunidos ahora en su libro, *Essays in the History of Embryology and Biology* (Cambridge, Mass., 1967), son: "Embryological concepts in the twentieth century" (pp. 1-61); "Questions posed by classical descriptive and experimental embryology" (pp. 62-91); "Ross Harrison's contributions to experimental embryology" (pp. 92-116); "Analysis of development: Problems, concepts and their history" (pp. 117-172), y "Analysis of development: Methods and techniques" (pp. 172-205); estos dos últimos ensayos han sido tomados de la compilación de B. H. Willier, Paul Weiss y Viktor Hamburger, *Analysis of Development* (Filadelfia, 1955). Un exa-

men general de los avances embriológicos realizados en el siglo XIX se encuentra en la obra de William Coleman, *Biology in the Nineteenth Century, op. cit.,* cap. III.

Los artículos de Wilhelm Roux y Hans Driesch, en los que leemos sus experimentos clásicos, han sido traducidos al inglés y reimpresos completos en un excelente librito preparado por R. H. Willier y Jane Oppenheimer, *Foundations of Experimental Embryology* (Englewood Cliffs, Nueva Jersey, 1964); de Roux "Contributions to the developmental mechanics of the embryo. On the artificial production of half-embryos by destruction of one of the first two blastomeres, and the later development (post generation) of the missing half of the body" (pp. 2-37), y de Driesch, "The potency of the first two cleavage cells in echinoderm development. Experimental production of partial and double formations" (pp. 38-50). Partes del artículo de Driesch se encuentran reimpresas también en la compilación de M. L. Gabriel y Seymour Fogel, *Great Experiments in Biology* (Englewood Cliffs., Nueva Jersey, 1955), pp. 210-214. Versiones extractadas tanto de los artículos de Roux como de los de Driesch aparecen en el libro de Thomas Hall, *A Source Book in Animal Biology* (Nueva York, 1961), Roux, pp. 412-418; Driesch, pp. 418-426. La introducción al volumen uno del *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* (1894-1895) de Roux, en el que se expone la filosofía de la *Entwicklungsmechanik,* ha sido traducido por William Morton Wheeler como "The problems, methods and scopes of developmental mechanics", en *Biological Lectures Delivered at the Marine Biological Laboratories of Woods Hale in the Summer Session of 1895* (Boston, 1895), pp. 149-190. Aún no se han publicado estudios modernos de la obra de Roux o de Driesch, aunque la tesis de doctorado de Frederick Churchill, *Wilhelm Roux and a Program for Embryology* (Cambridge, Mass., 1968) es un paso importante en la rectificación de esa situación. Un artículo reciente de Churchill, "Chabry, Roux and the experimental method in nineteenth century embryology", en la compilación de R. N.

Giere y R. S. Westfall, *Foundations of Scientific Method: The Nineteenth Century* (Bloomington, Indiana, 1973), presenta un cuadro claro de las influencias que se ejercieron sobre Roux. Una serie de artículos apareció en *Die Naturwissenschaften,* 238 (1920), pp. 429-459, como parte de un homenaje en celebración del septuagésimo aniversario de Roux. Tienen interés particular dos: Hans Spemann, "Wilhelm Roux als Experimentator", pp. 443-445, y de Hans Driesch, "Wilhelm Roux als Theoretiker", pp. 446-450. Hay detalles biográficos en el ensayo de Dietrich Barfurth que sirven de introducción, "Wilhelm Roux zum siebzigsten Geburtstage", pp. 431-434. Barfurth escribió un esbozo biográfico algo más grande después de la muerte de Roux, "Wilhelm Roux, ein Nachruf", *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik* 104 (1925), pp. i-xxii; un estudio más reciente de Roux como anatomista y filósofo ha sido escrito por Reinhard Mocek, "Wilhelm Roux (1850-1924) —Anatom und Philosoph", *Wissenschaftliche Zoologie Universität Halle* 14 (1967), pp. 207-222. Mocek ha escrito también dos artículos recientes sobre Hans Driesch, en los que examina primordialmente sus ideas políticas y filosóficas, a diferencia de sus concepciones científicas: "Engagement für Frieden und Humanismus: Gedachtniskolloquium anlasslich des 100. Geburtstages von Hans Driesch", *Deutsche Zeitschrift für Philosophie* 16 (1968), pp. 353-360, y "Hans Driesch als politischer Denker", *Schriftenreihe für Geschichte der Naturwissenchaften, Technik, und Medizin* 4 (1967), pp. 138-150. Un excelente estudio de los puntos de vista filosóficos implícitos en los experimentos de Driesch y las tradiciones a que dieron origen se encuentra en el ensayo de Frederick Churchill, "From machine-theory to entelechy: two studies in developmental teleology", *Journal of the History of Biology* 2 (1969), pp. 165-185.

Algunas impresiones del grado de excitación observado en los primeros años de la mecánica del desarrollo se encuentran en el artículo de Thomas Hunt Morgan, "Developmental mechanics", *Science* 7 (1898), pp. 156-158. Particularmente interesante es el

papel desempeñado por varios laboratorios marinos, sobre todo el de Nápoles y el de Woods Hole, Mass., en el patrocinio de la nueva embriología experimental. Morgan escribió un entusiasmado relato de sus 10 meses de permanencia en Nápoles en 1894-1895: "Impressions of the Naples zoological station", *Science* 3 (1896), pp. 16-18. Interesantes materiales en lo tocante al laboratorio de biología marina se encuentran en la historia de F. R. Lillie, *The Woods Hole Marine Biological Laboratory* (Chicago, 1944), especialmente el capítulo III, "The founding and early history of the marine biological laboratory", y el capítulo VI, "Research at the Marine Biological Laboratory: The first twenty years".

Las interrelaciones de la antigua embriología experimental y la biología celular pueden leerse en varias fuentes. La obra de Arthus Hughe, *A History of Cytology* contiene mucha información valiosa pero se detiene a principios del siglo XX, con lo que interrumpe el relato de la convergencia que se produjo después de 1910. Una de las mejores fuentes de la primera historia de los estudios celulares y sobre el desarrollo se encuentra en los escritos de un citólogo estadunidense, Edmund Beecher Wilson, sobre todo su libro clásico, *The Cell in Development and Inheritance,* publicado por primera vez en 1896 (ediciones siguientes en 1900 y 1925); la edición de 1896 se encuentra ahora en reimpresión (Nueva York, 1966) con una larga introducción de H. J. Müller; véase también el artículo de Wilson, "The problem of development", *Science* 21 (1905), pp. 281-294. La obra de Theodor Boveri, quien inspiró directamente a Wilson y a otros para estudiar los aspectos del desarrollo celular, ha sido discutida en dos obras: la de Jane Oppenheimer, "Theodor Boveri: the cell biologist's embryologist", *Quarterly Review of Biology* 38 (1963), pp. 245-249, se ocupa principalmente del trabajo científico de Boveri; la de Fritz Baltzer, en *Theodor Boveri, Life and Work of a Great Biologist, 1862-1915,* traducido al inglés por Dorothea Rudnick (Be-

rkeley, 1967), proporciona un estudio integrado de la vida de Boveri con detalles considerables acerca de su obra.

II. Herencia y evolución

De todos los campos de la biología en el siglo xx, la historia de la genética es la que ha corrido con mejor suerte. En años recientes se han publicado varias historias generales de la herencia y la genética. La de Hans Stubbe, *Kurze Geschichte der Genetik bis zur Wiederentdeckung der Vererbungsregeln Gregor Mendels* (Jena, 1965), es la mejor fuente para el periodo hasta fines del siglo xx. *A Short History of Genetic* (Nueva York, 1965) trata el periodo después de 1900 a grandes rasgos, y arroja muchas luces sobre las preguntas y problemas formulados por el mendelismo. *A History of Genetics,* (Nueva York, 1965) de A. H. Sturtevant abarca un campo semejante; sin embargo, es menos amplia en algunos aspectos y no hace tanto análisis histórico. L. C. Dunn también se ha encargado de preparar una colección de ensayos más viejos, *Genetics in the Twentieth Century* (Nueva York, 1950), artículos específicos de los que se hará cita en sus lugares correspondientes más adelante. El ensayo más breve de Curt Stern, "The continuity of genetics", *Daedalus* 99 (1970), pp. 882-908, traza a grandes rasgos la convergencia de la genética con la citología y el establecimiento de la teoría del gen.

La obra de Galton, Pearson y los biometristas ha sido tratada en varias partes de libros y en unos cuantos artículos, aunque en ninguna parte por completo. El desarrollo del movimiento biometrista es el tema de "Quellen und Impulse in der Entwicklung der Biometrie", *Sudhoff Archive. Zeitschrift für Wissenschaftsgeschichte* 53 (1969), pp. 306-325, de Franz Weiling. En su reciente obra, *The Origins of Theoretical Population Genetics* (Chicago, 1971), William Provine dedica dos capítulos a los biometristas y su conflicto con los mendelianos. La obra de Galton, en particular, ha sido tratada en varios artículos. La ley de Galton es objeto de detallado análisis de R. G. Swinburne, "Galton's law –formu-

lation and development", *Annals of Science* 21 (1965), pp. 15-31; la relación entre el concepto de la herencia de Galton y la evolución es el tema de "Galton's contribution to the theory of evolution, with special reference to his use of models and metaphors", *Annals of Science* 11 (1955), pp. 194-205, y también del artículo de Ruth Schwartz Cowan, "Sir Francis Galton and the continuity of germplasm: a biological idea with political roots", *Actes XII Congres International d'Histoire des Sciences* (París, 1968), pp. 181-186. Robert Olby ha examinado el cálculo de las proporciones de crianza semejantes a las de Mendel desde 1875: "Francis Galton's derivation of Mendelian ratios in 1875", *Heredity* 20 (1965), p. 636.

La obra de Mendel ha sido objeto de considerable atención, tanto en los análisis históricos del propio trabajo de Mendel como de los acontecimientos que rodearon su redescubrimiento en 1900. La obra original de Mendel ha sido traducida al inglés y se encuentra en sobretiro "Experiments in plant hybridization" (Cambridge, Mass., 1960). Partes del trabajo se hallan reimpresas en *Classic Papers in Genetics* (Englewood Cliffs, Nueva Jersey, 1964), pp. 1-19, de James A. Peters, y en la compilación de H. Bennett, *Experiments in Plant Hybridization* (Londres, 1965). La correspondencia de Mendel con el botánico Carl von Nägeli contiene una clara exposición de la mayoría de las ideas y resultados de Mendel; las porciones que aún quedan de la correspondencia de Von Nägeli con Mendel han sido traducidas al inglés y republicadas con el título de "The birth of genetics", *Genetics* 35 (supl., núm. 5, segunda parte, 1950), pp. 1-29. La más larga de estas cartas ha sido republicada por M. L. Gabriel y Seymour Fogel, *Great Experiments in Biology* (Englewood Cliffs, Nueva Jersey, 1955), pp. 228-239. Robert Olby ha comentado a los precursores de Mendel en las tradiciones de criadores agrícolas y naturalistas, en *Origins of Mendelism* (Nueva York, 1967; Olby valora también la obra de Mendel y el efecto de su redescubrimiento en la primera década del siglo xx. Gran parte de la investiga-

ción actual sobre la vida y la época de Mendel se encuentra en artículos aparecidos en *Folia Mendeliana,* publicada por el Museo de Moravia, de Brno, Checoslovaquia [actual República Checa]; hasta la fecha han aparecido seis volúmenes de esta revista. Algunos de los escritos más interesantes se encuentran en un volumen reciente, que contiene las actas del Coloquio Gregor Mendel, que tuvo lugar en Brno, del 29 de junio al 3 de julio de 1970. Otros escritos se encuentran en un simposio anterior reunido en Praga en 1965, en la compilación de M. Sosa, *Gregor Mendel Memorial Symposium, 1865-1965* (Praga, 1966). La *American Philosophical Society* efectuó también un simposio semejante en 1966; los resultados se hallan publicados en un número de las *Proceedings of the American Philosophical Society* 109, (1965). Entre estas últimas tiene interés especial el artículo de L. C. Dunn, "Mendel, his work and his place in history", (pp. 189-198). El olvido en que se tuvo a Mendel durante su vida ha sido motivo de permanente interés histórico. El artículo de Elizabeth Gasking "Why was Mendel's work ignored?", *Journal of the History of ideas* 20 (1959), pp. 60-84 esboza muchos de los factores que probablemente contribuyeron a la indiferencia general que la mayoría de los evolucionistas y criadores de plantas mostraron para con Mendel, en caso de que hayan conocido su obra. Alexander Weinstein describe la manera como el ensayo de Mendel fue estimado por aquellos de sus contemporáneos que realmente tuvieron conocimiento de éste, "The reception of Mendel's papers by his contemporaries", *Proceedings of the Tenth International Congress of History of Science* (Ithaca, Nueva York, 1962), pp. 997-1001. El artículo anterior de Conway Zirkle, "Some oddities in the delayed discovery of Mendelism", *Journal of Heredity* 55 (1964), pp. 65-72, sugiere que hubiese sido necesario un cierto punto de vista —sin exceptuar el pensamiento estadístico— para que las ideas de segregación y selección al azar pudiesen entenderse correctamente. Los factores que quizá condujeron al redescubrimiento simultáneo de Mendel por De Vries, Correns y Tschermak han sido analizados cuidadosamente por J. S. Wilkie en

"Some reasons for the rediscovery and appreciation of Mendel's work in the first years of the present century" *British Journal for the History of Science* 1 (1962), pp. 5-18. La idea de que Mendel sabía cuáles eran los resultados que podía confiar en obtener y el grado en que seleccionó datos adecuados para corroborar sus expectativas es el meollo del artículo brillante, aunque controvertido, del difunto R. A. Fisher: "Has Mendel's work been rediscovered?", *Annals of Science* 1 (1963), pp. 115-137. El análisis estadístico que hace Fisher de los descubrimientos de Mendel ha sido reexaminado por Gavin De Beer, en "Mendel, Darwin and Fisher", *Notes and Records of the Royal Society* 19 (1964), pp. 192-226.

El primer periodo del establecimiento de las ideas mendelianas en el siglo xx ha sido objeto de varios estudios. "Early days of genetics", de R. C. Punnett, aparecido en *Heredity* 4 (1950), pp. 1-10, es una divertida y esclarecedora narración de la lucha de Bateson por establecer la teoría mendeliana en Inglaterra entre 1900 y 1906. Punnett, el principal auxiliar y colega de Bateson en aquel tiempo, escribe con un ingenio y sentimiento de compromiso personal que trasciende lo puramente anecdótico. Una narración semejante, aunque menos vivaz, de la escena estadunidense en 1900 es la de W. E. Castle, "The beginnings of Mendelism in America", en la compilación de L. C. Dunn, *Genetics in the Twentieth Century* (Nueva York, 1950), pp. 59-76. En el mismo volumen, la colaboración de Jay Lush, "Genetics and animal breeding" (pp. 493-510) nos da alguna indicación del grado en que los criadores de animales estaban preparados para los resultados mendelianos. A. H. Sturtevant nos ha proporcionado un interesante análisis de las clases de personas que aceptaron el mendelismo en el siglo xx, en "The early Mendelians", *Proceedings of the American Philosophical Society* 109 (1965), pp. 199-204. En un artículo muy interesante, "Factors in the development of genetics in the United States: some suggestions", *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 22 (1967), pp.

27-46, Charles Rosenberg averigua la reacción al mendelismo entre tres grupos: los criadores, los doctores y los biólogos de las universidades. El escepticismo con que se vio al mendelismo en varios sectores de la comunidad biológica, entre 1900 y 1910, aparece comentado en los trabajos siguientes: Garland Allen, "Thomas Munt Morgan and the problem of sex determination", *Proceedings of the American Philosophical Society* 110 (1966), pp. 48-57; y Wilma George, "The reaction of A. R. Wallace to the Work of Gregor Mendel", *Folia Mendeliana* 9 (1970), pp. 173-178.

Importancia capital tuvo en el siglo XX la confluencia de los análisis mendelianos de los cruces con los estudios citológicos, que dieron como resultado el establecimiento de la teoría cromosómica de la herencia (la teoría del gen). Los antecedentes citológicos de esta confluencia han sido tratados por varios autores. El interesante ensayo de L. C. Dunn "Ideas about living units, 1864-1909, a chapter in the history of genetics", *Perspectives in Biology and Medicine* 8 (1965), pp. 335-346 (que ha aparecido también como el capítulo III de su *Short History of Genetics*), se ocupa del pensamiento acerca de la herencia en el periodo en que la obra de Mendel pasaba inadvertida. Los antecedentes en el estudio citológico de los cromosomas, la división celular, la división por reducción y la reproducción celular se encuentran en tres ensayos detallados y valiosos: de la primera parte del siglo XIX se ocupa John R. Baker "The Cell Theory: a restatement, history and critique. Part V. The multiplication of nuclei", *Quarterly Journal of Microscopical Science* 96 (1955), pp. 449-481; el de Frederick Churchill "Hertwing, Weismann, and the meaning of reduction division circa 1890", *Isis* 61 (1970), pp. 429-457, se ocupa primordialmente del problema de la meiosis (división por reducción) durante la formación de la célula germinal (el espermatozoide o el óvulo) a fines del siglo XIX cuando se aceptó que los cromosomas tenían que ver con la herencia; a mediados del siglo XIX el ensayo de William Coleman "Cell, nucleus and inhe-

ritance: An historical study", *Proceedings of the American Philosophical Society* 109 (1965), pp. 124-158, trazó la historia de que el núcleo celular, y los cromosomas en particular controlan la herencia. El reconocimiento entre 1900 y 1905 de la relación entre los genes mendelianos y las observaciones citológicas del comportamiento de los cromosomas ha sido tratado en el artículo de Victor McKusick, "Walter S. Sutton and the physical basis of Mendelism", *Bulletin of the History of Medicine* 34 (1960), pp. 487-497. Más detalles acerca de los problemas científicos relacionados con esto, así técnicos como conceptuales, se encuentran en la introducción a la reimpresión de E. B. Wilson, *The Cell in Development and Inheritance, op. cit.,* escrita por H. J. Müller, así como en su ensayo de fecha anterior "Edmund B. Wilson –an appreciation", *American Naturalist* 77 (1943), pp. 142-172.

El desarrollo de la teoría cromosómica de la herencia y la oposición a ésta no ha sido suficientemente estudiada, dada su importancia para la biología del siglo xx. Tanto Dunn como Sturtevant en sus *Histories* tratan con algún detalle este tema, pero por necesidad omiten muchos conceptos importantes y a menudo se olvidan de las ideas controvertidas y provisionales que fueron apareciendo en el camino. Un libro que hizo época, *The Mechanism of Mendelian Heredity,* de Morgan, Sturtevant, Muller y Bridges, originalmente publicado en 1915, ha sido reimpreso (Nueva York, 1972) y nos ofrece un buen cuadro de las clases de problemas abordados por los miembros de la escuela de la *Drosophila,* entre 1910 y 1915. Un breve estudio del trabajo de Morgan y su grupo se encuentra en la introducción a esta reimpresión, escrita por Garland Allen. El artículo de H. J. Müller, "The development of the gene theory", en la compilación de L. C. Dunn, *Genetics in the Twentieth Gentury, op. cit.,* esboza el desarrollo básico de la teoría del gen y el cromosoma entre 1915 y 1950. El libro de Elof Carlson, *The Gene: A Critical History* (Filadelfia, 1966), contiene mucha información sobre aspectos específicos, técnicos del desarrollo de las teorías de los genes y de los cromo-

somas. Quizá sea la mejor introducción a la literatura primaria sobre el tema del periodo comprendido entre 1900 y 1955. Algunos artículos importantes sobre genética clásica se encuentran en Bruce R. Voeller, *The Cromosome Theory of Inheritance* (Nueva York, 1968), y en James Peters, *Classic Papers in Cenetics, op. cit.* Estudios acerca de la oposición a la teoría cromosómica se encuentran en R. G. Swinburne, "The presence-and-absence theory", *Annals of Science* 18 (1962), pp. 131-145; William Colemean, "Bateson and chromosomes: conservative thought in science", *Centaurus* 15 (1970), pp. 228-314, y Garland Allen, "Richard Goldschmidt's opposition to the Mendelian-chromosome theory", *Folia Mendeliana* 6 (1970), pp. 299-303.

La relación de la genética mendeliana clásica con la genética humana ha sido examinada por Curt Stern en "Mendel and human genetics", *Proceedings of the American Philosophical Society* 109 (1965), pp. 216-226; por L. C. Dunn en "Cross currents in the history of human genetics", *Eugenics Review* 54 (1962), pp. 69-77, y por Charles Rosenberg en "Charles Benedict Davenport and the beginning of human genetics", *Bulletin of the History of Medicine* 35 (1961), pp. 266-276. Una extensión de la preocupación por la genética humana durante los primeros años del siglo xx fue el movimiento eugenésico, popularizado entre 1890 y 1920. Este tema ha sido tratado en los dos artículos siguientes de Kenneth Ludmerer: "American geneticists and the eugenic movement: 1905-1935", *Journal of the History of Biology,* 2 (1969), pp. 337-362; "Genetics, eugenics and the Inmigration Restriction Act of 1924", *Bulletin of the History of Medicine* 46 (1972), pp. 59-81; de Mark Haller, "Heredity in progressive thought", *Social Science Review* 37 (1963), pp. 166-176, y de manera más completa en su libro, *Eugenics: Hereditarian Attitudes in American Thought* (Rutgers, Nueva Jersey, 1963), y en dos estudios diferentes de las ideas eugenésicas de H. J. Müller: de T. M. Sonneborn, "H. J. Müller, crusader for human betterment", *Science* 162 (1968), pp. 772-776, y de Garland Allen, "Science and society in the eu-

genic thought de H. J. Müller", *BioScience* 20 (1970), pp. 346-353.

Los aspectos filosóficos del surgimiento de la genética mendeliana clásica, especialmente en el trabajo de la escuela de la *Drosophila* han sido tratados en dos artículos de Edward Manier: "Genetics and the philosophy of biology", *Proceedings of the American Catholic Philosophical Association* (Washington, D. C., 1965), pp. 124-133, y "The experimental method in biology: T. H. Morgan and the theory of the gene", *Synthese* 20 (1969), pp. 185-205.

El materialismo mecanicista y sus metamorfosis: fisiología general 1900-1930

La aplicación de la filosofía mecanicista a la biología en los primeros años del siglo XX se aprecia mejor en la famosa obra que publicó Jacques Loeb en 1912, *The Mechanistic Conception of Life,* que se halla ahora en reimpresión (Cambridge, Mass., 1964), con una introducción de Donald Fleming. Esta introducción sitúa eficazmente al libro de Loeb en su marco histórico y traza el desarrollo de su filosofía. Arnold E. S. Gussin ha tratado la teoría del tropismo de Loeb en "Jacques Loeb: The man and his tropism theory of animal conduct", *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 18 (1963), pp. 321-336, y Nathan Reingold comenta las interrelaciones filosóficas de Loeb con sus contemporáneos en "Jacques Loeb, the scientist, his papers and his era", *Library of Congress Quarterly Journal of Current Acquisitions* 19 (1962), pp. 119-130. La influencia de las concepciones de Loeb en el desarrollo de la biología mecanicista y de orientación experimental, sobre todo en los Estados Unidos, se encuentra en el artículo de Garland Allen, "T. H. Morgan and the emergence of a new American biology", *Quarterly Review of Biology* 44 (1969), pp. 168-188. Son útiles también dos artículos biográficos sobre Loeb: el de Simon Flexner "Jacques Loeb and his period", *Science,* 66 (1927), pp. 332-337 es general, mientras que el de W. J. V. Osterhout "Jacques Loeb", *National Academy of Science Biographi-*

cal Memoirs 13 (1930), pp. 318-401 contiene detalles más específicos así como una bibliografía completa.

Hay gran necesidad de estudios históricos detallados del campo de la neurofisiología. El artículo que más abarca a este respecto es el de Mary A. B. Brazier, "The historical development of neurophysiology", en la compilación de J. Field, H. W. Magoon y V. E. Hall, *Handbook of Physiology* (Baltimore, 1960), secc. I, vol. 1: pp. 1-57. Este artículo contiene muchas referencias, pero debido a la cantidad de material abarcado, el tratamiento de cualquiera de los temas es necesariamente limitado. Lectura fascinante, así como un análisis detallado de los primeros años de la teoría de la neurona es la autobiografía de Ramón y Cajal, *Recollections of My Life,* traducido al inglés por E. Horne Craigie, con la ayuda de Juan Cano (Cambridge, Mass., 1966, publicado originalmente por la American Philosophical Society en 1937) [por supuesto, existe la edición en español]. Algunos aspectos específicos de la controversia neurona-red nerviosa han sido examinados por Susan Billings, "Concepts of nerve fiber development 1839-1930", *Journal of the History of Biology* 4 (1971), pp. 275-306. La obra de Sherrington ha sido analizada con notable detalle por Judith Swazey en *Reflexes and Motor Integration: Sherrington's Concept of Integrative Action* (Cambridge, Mass., 1969); la doctora Swazey ha examinado también el problema de la localización cerebral como un aspecto de los crecientes conceptos de integración neuronal en "Action propre and action commune: the localization of cerebral function", *Journal of the History of Biology* 3 (1970), pp. 213-234. La biografía más detallada de Sherrington es la de Ragnar Granit, *Charles Scott Sherrington, An Appraisal* (Londres, 1967). La filosofía de Sherrington de la actividad fisiológica y de la metodología científica y biológica se encuentra en sus conferencias. Gifford, *Man, On His Nature* (Cambridge, Inglaterra, 1951).

Aun cuando las investigaciones neurofisiológicas de Walter B. Cannon han sido olvidadas en gran parte por los historiadores de

la ciencia, su libro bien popularizado, *The Wisdom of the Body,* se encuentra desde hace tiempo en edición en rústica (Nueva York, 1969; originalmente apareció en 1932). Entre los escritos más técnicos del propio Cannon, los siguientes nos dan una introducción a sus ideas y técnicas básicas: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage* (Nueva York, 1929); "Organization for physiological homeostasis", *Physiological Reviews* 9 (1929), pp. 399-431; "The autonomic nervous system, an interpretation", *The Lancet* 1 (1930), pp. 1109-1115, y su famosa serie de artículos, "Studies in homeostasis in normal, sympathectomized and ergotaminized animals", *American Journal of Physiology* 104 (1933), pp. 172-183, 184-189, 190-194, y 195-203. Un breve estudio biográfico de Cannon se encuentra en R. M. Yerkes, "Walter Brafford Cannon, 1871-1945", *Psychological Review* 53 (1946), pp. 137-146. Las ideas de L. J. Henderson sobre la regulación fisiológica se encuentran en las conferencias Silliman, *Blood: A Study in General Physiology* (New Haven, 1928). Su otra obra interesante y algo más provocativa, *The Fitness of the Environment* (publicada originalmente en 1913), se encuentra ahora en rústica (Nueva York, 1958). La introducción de George Wald a esta edición reimpresa nos ofrece un resumen de la vida y la época de Henderson. El esbozo biográfico de Cannon, "Lawrence Joseph Henderson, 1878-1942", *National Academy of Sciences Biographical Memoirs* 23 (1945), pp. 31-58, contiene detalles de la carrera de Henderson. El estudio más moderno y completo de la obra de Henderson sobre la fisiología regulatoria realizado por un historiador es el de John Parascandola "Organismic and holistic concepts in the thought of L. J. Henderson", *Journal of the History of Biology* 4 (1971), pp. 63-114.

El problema generalizado de la regulación fisiológica ha sido tratado en cierta medida en la bibliografía histórica; los títulos que aparecen a continuación ofrecen algunos de los antecedentes de las ideas que se desarrollaron con anterioridad o simultáneamente a los trabajos de Henderson, Cannon y Sherrington. E. F. Adolph "Early concepts of phisiological regulations", *Physiologi-*

cal Review 41 (1961), pp. 737-770 representa una notable visión general. El ensayo de Frederic L. Homes "The *milieu intérieur* and the cell theory", *Bulletin of the History of Medicine* 37 (1963), pp. 315-335, nos aclara las relaciones entre el concepto de Claude Bernard de un ambiente interno regulado y la célula como unidad estructural y funcional de la vida. La presencia de mecanismos reguladores ha sido reconocida desde hace mucho tiempo por los estudiosos de la fisiología respiratoria, como lo describe John F. Perkins en "Historical development of respiratory physiology", de la compilación de W. O. Fenn y H. Rahn, *Handbook of Physiology* (Baltimore, 1964), secc. 3, vol. I ("Respiración"), pp. 1-62. Garland Allen ha examinado la elucidación de un mecanismo regulativo específico en "J. S. Haldane: the development of the idea of control mechanisms in respiration", *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 22 (1967), pp. 392-412.

La gran síntesis

Embriología. El desarrollo temprano de las teorías de la inducción y del organizador primario son objeto del comentario de Jane Oppenheimer en dos artículos: "Some diverse background for Curt Herbst's ideas about embryonic induction", *Bulletin of the History of Medicine* 44 (1970), pp. 241-250, y "Hans Driesch and the theory and practice of embryonic transplantation", *ibid.*, pp. 378-382. Spemann escribió una autobiografía que abarca el periodo hasta cerca de 1920, *Forschung und Leben* (Stuttgart, 1943), que contiene abundante información acerca del desarrollo de sus ideas científicas. La mejor interpretación moderna de la obra de Spemann es la de Viktor Hamburger "Hans Spemann and the organizer concept", *Experientia* 25 (1969), pp. 1121-1125, visión iluminadora de uno de los que fueron discípulos de Spemann. Es valioso también un artículo de Martin Schnetter, "Die Ara Spemann-Mangold am Zoologischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau in den Jahren 1919-1945", *Berichte Naturforschung Gesellschaft Freiburg i. Br.* 58 (1968), pp. 95-110. Jane Oppenheimer ha analizado la relación entre el concepto del

organizador y el estudio de la embriología en un nivel celular en "Cells and organizers", *American Zoologist* 10 (1970), pp. 75-88; en su artículo el doctor Oppenheimer concentra su atención en la obra de discípulos de Spemann, como Holtfreter. La metamorfosis de la embriología química bajo la influencia de la teoría del organizador es el tema de la revaloración de Joseph Needham, "Organizer phenomena after four decades: a retrospect and prospect", en K. R. Dronamraju (comp.), *Haldane and Modern Biology* (Baltimore, 1968), pp. 277-298; el mismo artículo aparece como preámbulo a la tercera impresión de la *Biochemistry and Morphogenesis* (Cambridge, Inglaterra, 1966). La relación entre genética y desarrollo puede verse desde el punto de vista de un contemporáneo, en T. H. Morgan, *Embryology and Genetics* (Nueva York, 1934). Una exposición más reciente e histórica, aunque considerablemente más breve, es la de Curt Stern, "From crossing-over to developmental genetics", *L. J. Stadler Symposia* 1, 2 (1971): 21-28. Un relato personal de muchos de los acontecimientos ocurridos en la embriología desde la década de 1920 es el de Victor Twitty, *Of Scientists and Salamanders* (San Francisco, 1966). Un enfoque interesante, aunque controvertido, sobre la embriología moderna es el de Ludwig von Bertalanffy, *Modern Theories of Development,* traducido y arreglado de la edición original alemana de 1933 por J. H. Woodger (Nueva York, 1962). El lector debe tener presente que Bertalanffy es un apologista del neovitalismo, punto de vista que empapa su análisis y valoración de los conceptos sobre desarrollo.

Evolución. La síntesis evolutiva ha sido parcamente tratada por los historiadores. La obra de William Provine, *The Origins of Theoretical Population Genetics, op. cit.,* contiene un tratamiento general de los hilos desarrollistas que se entretejieron para formar la teoría genética de la selección natural en la década de 1930. Provine analiza a Darwin, los biometristas, la obra posterior de Castle y, por supuesto, a Wright, Fisher y Haldane. Este libro es valioso porque representa la primera exploración de un campo complejo y virtualmente incógnito de la historia de la

biología moderna. De igual valor y espíritu son dos artículos de Mark Adams sobre la escuela rusa de genética de poblaciones en las décadas de 1920 y 1930: "The founding of population genetics: contributions of the Chetverikov school, 1924-1934", *Journal of the History of Biology* 1 (1968), pp. 23-39, y "Towards a synthesis: population concepts in Russian evolutionary thought, 1925-1935", *ibid*. 3 (1970), pp. 107-129. Ambos artículos presentan una cara poco conocida de la biología rusa en particular, y de la historia de la genética de poblaciones en general, en el periodo pre-Lysenko. La controversia en torno de Lysenko ha recibido mucha atención; libros más antiguos, como Conway Zirkle, *Death of a Science in Russia* (Filadelfia, 1949), o su *Evolution, Marxian Biology and the Social Scene* (Filadelfia, 1959), propenden a utilizar el caso Lysenko para ilustrar el destino de la ciencia en regímenes comunistas o totalitarios. Afortunadamente, para una mejor comprensión de la historia real, dos obras recientes colocan el tema en una perspectiva menos velada por prejuicios: el libro de Zhores Medvedev, *The Rise and Fall of T. D. Lysenko,* traducido por I. Michael Lerner (Nueva York, 1969), es una exposición altamente personal e informativa de la influencia de Lysenko, realizada por un bioquímico ruso. Menos analítico históricamente, pero menos absorbente también, es, de David Joravsky, *The Lysenko Affair* (Cambridge, Mass., 1970). Este tratado muy bien documentado y académico relaciona la aceptación oficial de Lysenko con las circunstancias históricas de las crisis agrícolas rusas de la década de 1920.

El fundamento químico de la vida: el crecimiento de la bioquímica en el siglo XX

Los estudios sobre la historia de la bioquímica son pocos y muy espaciados. Sólo un puñado de libros y artículos publicados ayudan al estudioso moderno a comprender el crecimiento de este importantísimo campo. Los trabajos originales de varios de los investigadores mencionados en este capítulo se encuentran en alguna de las colecciones siguientes: Gabriel y Fogel, *Great Ex-*

periments in Biology, op. cit., pp. 23-53; están incluidos aquí el artículo de 1897 de Buchner, el estudio sobre citocromos de Keilin en 1925, el artículo de 1930 de Warburg sobre la oxidación y el escrito de Sumner sobre la cristalización de la ureasa. El libro de Herman Kalckar, *Biological Phosphorylations: Development of Concepts* (Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1969), contiene reimpresiones de numerosos artículos importantes en la historia de la bioquímica del siglo XX. La compilación es demasiado amplia como para que citemos artículos específicos; baste con decir que este volumen contiene una útil introducción a la bibliografía primaria en varios campos de la bioquímica desde 1900, sin exceptuar la fosforilación celular (es decir, cómo se transfiere la energía), el consumo energético en la contracción muscular y la regulación del metabolismo de la energía. En el campo de la fosforilación y del papel desempeñado por el trifosfato de adenosina en las transferencias de energía, la obra de Fritz Lipmann, *Wanderings of a Biochemist* (Nueva York, Wiley-Iriterscience, 1971), contiene reimpresiones de ocho de los artículos clásicos del autor sobre el TFA y la biosíntesis. La primera parte del libro contiene la autobiografía científica de Lipmann, en la que figura un relato acerca del tiempo que pasó en el laboratorio de Meyerhof (1927-1930). El ensayo es interesante, pero resulta decepcionante su carencia de pormenores personales e históricos.

La mejor de las fuentes secundarias hasta la fecha sobre la historia de la moderna bioquímica es Joseph Fruton, *Molecules and Life* (Nueva York, Wiley, 1972). Esta obra es un compendio de información acerca de la historia de la bioquímica de 1800 a 1960. El gran conocimiento de la bibliografía del tema y su intento serio de tratarlo históricamente convierte este libro en una descollante aportación a la historia de la bioquímica. *The Development of Modern Chemistry,* de Aaron Ihde (Nueva York, Harper and Row, 1964), tiene algunas secciones dedicadas a la bioquímica, sobre todo a la química orgánica y de las proteínas; sin

embargo, el libro es flojo en lo tocante a las enzimas y a los procesos metabólicos. Algunos ensayos valiosos se encuentran en un tomo editado por Joseph Needham, *The Chemistry of Life, Lectures on the History of Biochemistry* (Cambridge, University Press, 1970). Poseen un interés particular los ensayos de Malcolm Dixon, "The history of enzymes and of biological oxidations", (pp. 15-37), y el de Mikulas Teich, "The historical foundations of modern biochemistry" (pp. 171-191). Ninguno de estos ensayos, sin embargo, es muy profundo o históricamente penetrante.

Liebig ha despertado mucha curiosidad entre los historiadores de la biología; aparte de Claude Bernard y Louis Pasteur, ha sido objeto de más estudios históricos que casi cualquier otro fisiólogo en el siglo XIX. Su *Animal Chemistry* (1842) ha sido republicado con una larga pero valiosa introducción de F. L. Holmes (Nueva York, Hafner, 1964); Holmes ha tratado nuevamente a Liebig en su estudio reciente, *Claude Bernard and Animal Chemistry* (Cambridge, Harvard University Press, 1974); una valiosa discusión de la vida y la obra de Liebig se encuentra en el artículo biográfico que escribió Holmes para el *Dictionary of Scientific Biography,* vol. 8, pp. 329-350. El vitalismo de Liebig se examina a fondo en el artículo de Timothy Lipman, "Vitalism and reductionism in Liebig's physiological thought", *Isis* 58 (1967), pp. 167-185. La influencia general de la escuela de pensamiento de Liebig en Giessen está descrita en J. B. Morrell, "The chemist breeders: the research schools of Liebig and Thomas Thomson", *Ambix* 19 (1972), pp. 1-47.

Unas cuantas monografías interesantes nos llevan a conocer la historia de campos concretos de la bioquímica. John T. Edsall, desde años acreditado químico especializado en proteínas, ha escrito varios ensayos históricos valiosos: "Proteins as macro-molecules: An essay on the development of the macromolecule concept and some of its vicissitudes", *Archives of Biochemistry and Biophysics,* suplemento 1 (1962), pp. 12-20, traza los problemas a que se enfrentó la idea de que las proteínas eran moléculas defi-

nidamente estructuradas; "Blood and hemoglobin: the evolution of knowledge of functional adaptation in a biochemical system", *Journal of the History of Biology* 5 (1972), pp. 205-257, examina el desarrollo de las ideas acerca de la relación recíproca de la estructura y la función en la molécula de hemoglobina. El artículo primero es de carácter más bien general y sumario; el segundo es un análisis muy pormenorizado de los problemas con que se tropezó al tratar de trazar un cuadro molecular de la hemoglobina en las décadas de 1920 y 1930 congruente con su química fisiológica. Posee gran valor también un artículo reciente de Robert Kohler, "The background to Otto Warburg's conception of the *Atmungsferment", Journal of the History of Biology* 6 (1973), pp. 171-192. Kohler muestra la forma en que Warburg, entre 1907 y 1915, desarrolló su teoría de la respiración a través de la membrana. Posee mayor interés general, del mismo autor, "The enzyme theory and the origin of biochemistry"; *Isis* 64 (1973), pp. 181-196. Como el anterior, este ensayo concentra su atención primordialmente en los primeros años del siglo XX aproximadamente de 1900 a 1915, principalmente sobre el origen de la "nueva bioquímica" a la zaga del trabajo de Buchner y otros sobre las enzimas "flotantes libres". Un artículo final que posee algo de interés es el relato personal de James B. Sumner acerca de las dificultades con que tropezó para conseguir el reconocimiento de su explicación del proceso de cristalización (de la ureasa). Su teoría iba a contrapelo de la escuela coloidal, todavía fuerte (especialmente en Alemania): véase, "The story of urease", *Journal of Chemical Education* (1937), pp. 255-259.

Los orígenes de la biología molecular

En años recientes se han publicado numerosas obras dedicadas a la revolución en la biología molecular y la genética bioquímica entre 1940 y 1960.

Entre las fuentes primarias, los estudios clásicos de Archibald Carrod sobre las deficiencias metabólicas se publicaron con el título de "Inborn errors of metabolism", *The Lancet* 2 (1908), pp.

1-7; 73-79, 142-148 y 214-220. Los experimentos sobre la genética de las vías bioquímicas se publicaron como "Genetic control of biochemical reactions in Neurospora", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 27 (1941), pp. 499-506; es un ejemplo claro y bello de razonamiento y diseño experimental. El artículo sobre el modelo de ADN de Watson y Crick se publicó primero con el título de "Molecular structure of nucleic acids", *Nature* 171 (1953), pp. 737-738. Los artículos de Garrod no han sido reimpresos; el trabajo de Beadle y Tatum ha sido republicado en la obra de Peters, ya citada, *Classic Papers in Genetics,* pp. 166-172 y en el libro de Gabriel y Fogel, *Great Experiments in Biology, op. cit.,* pp. 273-280; el trabajo de Watson y Crick está republicado en Peters, pp. 241-243. Tres colecciones de artículos dedicados a la genética viral y bacteriana han aparecido en los últimos seis años: las compilaciones de Edward Adelberg, *Papers on Bacterial Genetics,* 2ª edición, (Boston, 1966), y de Gunther Stent, *Papers on Bacterial Viruses,* 2ª edición, (Boston, 1966), y el libro de Geoffrey Zubay, *Papers in Biochemical Genetics* (Nueva York, 1968).

Los orígenes de la biología molecular desde sus antecedentes físicos, químicos y biológicos constituyen el tema de varios artículos excelentes. E. A. Carlson nos habla de las primeras ideas de H. J. Müller acerca de la base molecular de la acción de los genes en "An unacknowledged founding of molecular biology: H. J. Müller's contribution to gene theory, 1910-1936", *Journal of the History of Biology* 4 (1971), pp. 149-170. El artículo de Gunther Stent, "That was the molecular biology that was", *Science* 160 (1968), pp. 390-395, traza la distinción fundamental entre las escuelas estructurista e informacionista. El propio Stent proviene de la escuela informacionista y esta formación se transparenta en su exposición. La obra más reciente de Stent, *The Coming of the Golden Age; A View of the End of Progress* (Garden City, Nueva York, 1969) es el testamento de la convicción del autor de que la biología molecular ha llegado al final de su desarrollo. Eugene L. Hess, en "Origins of molecular biology", *Science* 168

(1970), pp. 664-669, habla más desde un punto de vista estructurista. Aspectos del enfoque estructurista aparecen en cuatro artículos: Linus Pauling, "Fifty years of progress, in structural chemistry and molecular biology", *Daedalus* 99 (1970), pp. 998-1014; John T. Edsall, "Protein as macromolecules: An essay on the development of the macromolecule concept and some of its vicissitudes", *Archives of Biochemistry and Biophysics,* suplemento 1 (1962), pp. 12-20. Ambos artículos discuten el papel que desempeñaron los estudios sobre proteínas en el desarrollo de una concepción de la forma tridimensional de las moléculas. En sus conferencias Harvey de 1949, W. T. Astbury describe claramente el papel que la difracción de rayos X desempeñó en la construcción de modelos de estructura de proteínas, "Adventures in molecular biology", *Harvey Lectures,* 46 (1950), pp. 3-44. Estos tres autores son científicos en activo. Robert Olby ha abordado la historia de la biología molecular desde el punto de vista del historiador, en "The macromolecular concept and the origins of molecular biology", *Journal of Chemical Education,* 47 (1970), pp. 168-174.

La historia de la genética bioquímica por sí misma ha sido menos estudiada por los científicos o por los historiadores que la de la biología molecular. Dos biólogos que han trabajado como geneticistas han escrito útiles ensayos: el artículo de Bentley Glass, "A century of biochemical genetics", *Proceedings of the American Philosophical Society* 109 (1965), pp. 227-236, es burdo, pero conduce al lector a numerosos problemas y a parte de la bibliografía primaria. Mucho más grato de leer y vivaz es George Beadle, "Biochemical genetics: Some recollections", en la compilación de Gunther Stent, *Phage and the Origins of Molecular Biology* (Cold Spring Harbor, Nueva York, 1966), pp. 23-32.

La historia del ADN ha sido objeto de diversas narraciones. Entre los investigadores que participaron directamente, J. D. Watson ha escrito en *The Double Helix* (Nueva York, 1968) una memoria notable y sincera. Watson no pretende escribir la historia definitiva; no obstante, su libro nos ofrece no sólo una clara

exposición de la manera como se realizó un descubrimiento importante, sino que nos informa también de los métodos y procesos de algunos aspectos al menos de la investigación científica moderna. El artículo titulado "DNA" de Gunther Stent, aparecido en *Daedalus* 99 (1970), pp. 909-937, se ocupa mucho más de las ideas acerca de la naturaleza del ADN a fines de la década de 1960, del trabajo y de los procesos de transcripción y traducción que de la historia misma. Entre los historiadores solamente Robert Olby ha procurado ocuparse del desarrollo del concepto del ADN de manera analítica y completa, en su artículo: "Francis Crick, DNA and the central dogma", *Daedalus* 99 (1970), pp. 938-987.

El libro de Watson provocó una andanada de réplicas y críticas, algunas de las cuales sustentaron puntos de vista radicalmente diferentes acerca de los orígenes del modelo de ADN. La reseña de Stent, intitulada "What they are saying about honest Jim", *Quarterly Review of Biology* 43 (1968), pp. 179-184, analiza todas las demás notas y nos ofrece explicaciones interesantes de las distintas posiciones tomadas por los autores de las notas. La reseña más pimentosa y crítica es de Chargaff, "A Quick climb up Mount Olympus", *Science* 159 (1968), pp. 1448-1449. Robert Olby ha reunido sus investigaciones históricas en un libro, *The Path to the Double Helix* (Londres, Macmillan, 1974); probablemente sea ésta la mejor exposición, desde el punto de vista de la exactitud y la objetividad de que se dispone a la fecha. La revista *Nature* publicó una serie de artículos en su número del 26 de abril de 1974, con el título general de "Molecular biology comes of age", 248 (1974), pp. 765-788. Contiene artículos de Crick, Pauling, Chargaff, Stent, Olby y Brenner,

La influencia de Schrödinger en la biología molecular de la década de 1930 ha sido cuidadosamente estudiada por Olby en otro ensayo, "Schrödinger's problem: What is Life?", *Journal of the History of Biology* 4 (1971), pp. 119-148; los problemas filosóficos planteados por el nuevo reduccionismo en los primeros

tiempos de la biología molecular son analizados por Kenneth Schaffner en "Antireductionism and molecular biology", *Science* 157 (1967), pp. 644-647. Schaffner alega que no todos los problemas biológicos pueden o deben (por el momento, al menos) reducirse a explicaciones fisicoquímicas; sin embargo, afirma también que esto no significa que dichos problemas jamás lleguen a poder reducirse a tal nivel. La lección que nos da la biología molecular moderna, alega Schaffner, es que el reduccionismo es posible en cualquier campo, pero que no siempre proporciona la comprensión más completa o satisfactoria de un fenómeno biológico complejo.

ADN (ácido desoxirribonucleico): material hereditario, 428-431; estructura del, 436-453; su estudio mediante la difracción de rayos X, 437-446, 454, 455; réplicas de la molécula de, 451, 452

alcaptonuria: 409, 410

amortiguamiento, sistemas de: *véase* sangre

Andrade, E. N. da C. (1887-[1971]): 432

Arrhenius, Avante (1859-1927): 25, 175, 212

Astbury, W. T.: 391, 392

Atmungsferment: 341-343, 362, 363, 367

autocatálisis: 430, 439, 451, 453

Avery, O. C. (1877-1955): 427-429, 437, 460

bacteriófago, como herramienta de investigación en la genética molecular: 423-427

Balfour, F. M. (1851-1882): 75

Barcroft, sir Joseph (1872-1947): 216

Bateson, William (1861-1926): 116-118, 125-127, 137, 138, 145, 152, 279, 410

Beadle, George W. (1903-[1989]): 413-422, 429, 462

Beer, Gavin de: 256

Beel, Charles (1774-1842): 187

Bergmann, Carl (1811-1865): 82

Bergmann, Max (1886-1944): 355

Bergson, Henri: 228

Berlín: *véase* materialistas médicos

Bernal, J. D. (1901-1971): 433

Bernard, Claude (1813-1878): 24, 170, 187, 188, 191, 211, 216, 220, 221, 226, 326

Bertalanffej, Ludwig von: 228

biología: *véase* molecular

biogenética, ley (teoría de la recapitulación): 45-51, 75, 85

bioquímica: definición de, 312, 313; sus antecedentes en el siglo XIX, 322-332

Bohr, Niels (1885-1962): 402-404, 458, 463

Boveri, Theodor (1862-1915): 137

Bragg, W. H. (1862-1942): 397, 398

Bragg, W. L. (1890-1971): 397, 398

Bridges, C. B. (1889-1938): 146-148, 150, 414

Briggs, Robert: 270

Brinton, Crane: 242

Brooks, William Keith (1848-1908): 47, 54, 75, 138

Brücke E. (1819-1896): 23

Buchner, Eduard (1860-1917): 332-335, 351, 375

Cajal, *véase* Ramón y Cajal, Santiago

campo, teoría embriológica de: 261-266

Cannon, Walter Bradford (1871-1945): 28, 170, 189, 211, 216, 218, 220-227, 231, 248, 259, 462

Castle, W. E. (1867-1962): 153, 161, 291

celular, respiración: 316-322, 335-343, 362-379

Cell in Development and Inheritance, The: 266

coloidal, escuela: 345, 346, 352-354, 394

Conklin, E. G. (1863-1952): 99, 100, 266

Correns, Carl (1864-1933): 121

Crick, Francis (1916-[2009]): 431-452, 454, 460-462

cromatografía: 355-358

cromosómica, teoría: establecimiento, 136-151; reacciones a la, 152-158

Chargaff, Erwin (1905-[2002]): 444, 446, 449, 454

Chase, Martha (1927-[2003]): 423-429, 436, 454, 460

Chetverikov, Sergei S. (1880-1959): 280-285, 288, 289, 301

Darwin, Charles (1809-1882): 22, 39-74, 79, 108, 111, 112, 114, 116, 118, 120, 159, 164, 171, 305, 306

darwinismo social: 237-239

Davenport, C. B.: 48, 71

Delbrück, Max (1906-[1981]): 403, 404, 423, 424, 431, 432, 435, 454, 455, 458, 460, 463-465

desoxirribonucleico, ácido: *véase* ADN

desarrollo: teoría del mosaico, 87-96, 268; mecánica del, 96-107, 164, 165, 169, 171, 220, 249-272, 308

distribución independiente, ley de la: 119-120

Dobzhansky, Theodosius (1900-[1975]): 288, 301-305

Doge, Bernard O.: 414

Donohue, Jerry (1920-[1985]): 448

Double Helix, The: 439

Driesch, Hans (1867-1941): 73, 89-95, 100, 102, 104-107, 164, 220, 228, 249, 250, 258, 264, 266, 335-337

Drosophila, uso de la: 139-150, 278, 281, 302-304, 369, 415-419, 421, 424, 425

Dubinin, N. P. (1907-[1998]): 280, 282-284, 288

electrones, transporte de: 321

embriología bioquímica: 249-262

Emerson, R. A.: 413, 414

Entwicklungsmechanik: véase desarrollo, mecánica del

enzimas: definición, 321, 322; primeras cristalizaciones de, 355; teorías acerca de las, 332-340, 351-386

Ephrussi, Boris (1901-[1979]): 415-418, 429
equilibrio interno en los sistemas fisiológicos: 211-228
"Errores innatos del metabolismo" (Archibald Garrod): 408
especies, concepto de: 65-68, 306, 307
espectrofotometría: 370-375
fago, grupo: 424, 425, 459
fenilcetonuria: *véase* alcaptonuria
fermentación: 318
Fick, Adolph (1829-1901): 173, 174
Fischer, Emil (1852-1919): 307, 346-353
Fisher, R. A. (1890-1962): 275, 283, 289-297, 310
física, su influencia en la genética molecular: 402-408, 458
Flourens, Pierre (1794-1867): 187
Foster, Michael (1836-1907): 187, 200, 201, 324
Franklin, Rosalind (1920-1958): 400, 439, 446
Galton, Francis (1822-1911): 112, 114, 115, 284, 288
Garrod, Archibald: 408-411, 413
Gay-Lussac, Joseph Louis (1778-1850): 326
genética: *véanse* molecular; población
Genetical Theory of Natural Selection, The (R. A. Fisher): 292, 296
Goldschmidt, Richard: 154, 155, 268, 408, 413
Goltz, Friedrich Leopold (1834-1902): 173, 200
Griffith, John: 443, 444
Griffith, Fredrick (1877-1941): 427
Gulick, John T. (1832-1923): 280, 282
Gurden, John: 270

Haeckel, Ernst (1834-1919): 44, 45, 49-52, 54, 79, 83-85, 102, 108, 130, 168, 183, 246, 331, 448, 466

Haldane, J. B. A. (1892-1964): 275, 289-291, 295-297, 408

Haldane, John Scott (1860-1936): 24, 170, 216, 225, 307

Hardy, G. H. (1877-1947): 276-278

Hardy-Weinberg, concepto: 277, 278, 281

Harrison, Ross G. (1870-1959): 99

Heidenhain, Rudolph (1834-1897): 192

hélice alfa de proteína: 361, 445

Helmholtz, Herman von (1821-1894): 23, 28, 73, 173, 186, 191, 322

hemoglobina, cristalografía con rayos X: 400-402, 433, 434

Henderson, Laurence J. (1878-1924): 28, 29, 170, 189, 211-222, 225-227, 229-231, 241, 242, 259, 289, 307, 462, 465

Herbst, Curt (1866-1946): 337

herencia, leyes de la: 119, 120

Hershey, A. D. (1908-[1997]): 423, 424, 429, 436, 454, 460

heterocatálisis: 430, 439, 451-453

hidrogénico, enlace: 361

His, Wilhelm (1831-1904): 86, 87

Hofmeister, Franz (1850-1922): 212, 332, 333

Homans, George: 242

homeostasis: 224

Huxley, Julian (1887-1975): 256, 306

Huxley, Thomas H. (1825-1895): 75, 79, 80, 394

Hyatt, Alphaeus: 100

idealismo: 30-37

inducción embrionaria: 250-268

informacionista, escuela: fase dogmática, 430, 431, 439; en la formación de la biología molecular, 393, 401-408, 423; durante su fase romántica, 423-429, 458

Ingram, Vernon M. (1924-[2006]): 422, 456

Integrative Action of the Nervous System (Sherrington): 207

Janssens, F. A. (1863-1924): 146

Jennings, H. S. (1868-1947): 182

Johannsen, Wilhelm (1857-1927): 62, 63, 135, 136

Jordan, Karl: 66

Kalckar, Hermann (1908-[1991]): 438

Keilin, David: 371, 373

Kein, F. D.: 413, 414

Kekulé, Friedrich August: 343n, 346

Kelvin, Lord: 63

Kellog, V. L.: 66

Kendrew, John C. (1917-[1997]): 360, 391, 398-400, 434, 444

King, Thomas: 270

Koch, Robert (1843-1910): 200

Kowalewsky, Alexander (1840-1901): 75

Kuhn, Thomas: 455

Lavoisier, Antoine Laurent de (1743-1794): 327

Liebig, Justus von (1803-1873): 325-331, 343

Leuckart, Rudolf (1822-1898): 82

Loeb, Jacques (1859-1924): 25, 32, 70, 100, 156, 168-185, 200, 201, 211-213, 220, 227, 230, 231, 233, 244, 262, 266, 338, 350, 413, 463-465; origen de la fisiología mecanicista, 171-181; reacción a la fisiología mecanicista, 181-185

Ludwig, Carl (1816-1895): 173

Luria, Salvador (1912-[1991]): 424, 431, 433, 437, 438, 460

Lysenko, T. D. (1898-[1976]): 285-288

MacLeod, Colin (1909-[1972]): 427-429

Mach, Ernst (1836-1916): 28

Magendie, François (1783-1855): 24, 187

Mangold, Hilde: 253, 264

Martin, Archer J. C. (1910-[2002]): 356

Mast, S. O. (1871-1947): 182

materialismo: 30-37; holístico o dialéctico, 33-36; distinción entre el, holístico y el, mecanicista, 33-36, 228-234; mecanicista en fisiología, 168-245; reacción al, mecanicista, 181-185; mecanicista en la sociedad, 235-245

materialistas médicos (grupo berlinés): 23-25, 32-34, 73, 86, 169, 171-173, 186, 187, 189, 191

Mayr, Ernst, (1904-[2005]): 306

McCarty, Maclyn (1911-[2005]): 427-429

Mechanism of Mendelian Heredity, The, (Morgan *et al.*): 150-152

Mechanistik Conception of Life, The (Loeb): 176

Mendel, Gregor (1822-1884): 110, 114, 118-121, 130, 275, 276

mendelismo: recepción al, 124-136; establecimiento de la teoría cromosomática y reacciones a ella, 136-158; y la evolución, 158-164, 272-307

metabólicas, enfermedades: 409-411

Meyerhof, Otto (1833-1951): 362, 363

Miescher, Friedrich (1844-1895): 394, 395

milieu intérieur, concepto de: 220

mioglobina, cristalografía con rayos X: 399, 400

Mirsky, A. E. (1900-[1974]): 360, 361

molecular: definición de biología, 313-314, 391-393; escuela estructural de la genética, 392, 393, 396-401; escuela bioquímica de la genética, 392, 394, 408-423; antecedentes físicos y químicos de la genética, 394-396; fase dogmática de la genética, 454; fase académica de la genética, 454, 455

morfología: 42-53; rebelión contra la, 53-74

Morgan, Thomas Hunt (1866-1945): 99, 100, 129, 131-135, 138-141, 143-148, 150-156, 158-166, 184, 185, 266, 268-270, 279, 285, 403, 411, 413-415, 423, 462, 463

mosaico, teoría del: *véase* desarrollo

Mulder, Johannes (1802-1880): 343

Müller, Fritz (1821-1897): 75

Müller, H. J. (1890-1968): 146-148, 150, 278-281, 284, 294, 408, 411-413, 431

mutación, teoría de la: 56-72

Nápoles, laboratorio de zoología de: 89, 100, 105, 337-339

Needham, Joseph (1900-[1995]): 255

Neel, J. V. (1915-[2000]): 422

nerviosa, integración: 199-211

neurona, teoría de la: 199

neurospora: 418, 420, 421

Nirenberg, Marshall (1927-[2010]): 451

nomograma cartesiano: 209, 217, 219, 220, 307

Nordenskiold, Erik: 229

Northrup, J. H. (1891): 355

nucleicos, ácidos: descubrimiento, 394; composición, 395, 396; su estudio, 396-401

Ochoa, Severo (1909-[1993]): 454

organizador: 255-263
Origen de las especies, El (Darwin); 39, 40, 71, 112
ortogénesis: 55, 64
Osterhout, W. J. V. (1871-1939): 184, 185
oxidación: 316-322, 362-378
Parsons, Talcott: 242
patelar, reflejo: 201-211
Pauling, Linus (1901-[1994]): 359-361, 422, 435, 445, 460
Pavlov, Yvan (1849-1936): 186-198, 220, 230
Pearson, Karl (1857-1936): 112, 115, 284, 288
Perutz, Max (1914-[2002]): 360, 398-400, 433, 434
Plank, Max (1858-1947): 28
población genética de la: 272-311
Preyer, Wilhelm (1842-1897): 86, 87
proteínas: primeros trabajos, 343-362; estructura tridimensional, 359-362
¿Qué es la vida? (Schrödinger): 405, 431, 433
Ramón y Cajal, Santiago (1852-1934): 199, 200, 202
rascarse, reflejo de (en los perros): 206-209
rayos X, difracción de: 359-361, 385, 396-401, 437-446
Reaumur, René Antoine de (1683-1757): 82
reduccionismo: 23, 34
reflejos, arcos: 186-211
respiración, aeróbica y anaeróbica: 317-321, 335-342, 362-379
respirómetro: 364-366
reticular, hipótesis: 199
Riddle, Oscar: 413
Romashov, D. D. (¿1906?-1965): 280, 282-284, 288

Roux Wilhelm (1850-1924): 25, 73, 80-107, 164, 165, 169, 171, 220, 258, 259, 266, 268

Rubner, Max (1854-1932): 335

Russell, E. S. (1887-1954): 184

Sachs, Julius (1832-1897): 24, 25, 173, 174, 338

Sanger, Frederick (1918-[2013]): 357, 358

sangre, sistemas de amortiguamiento de la: 211-220

Schrödinger, Erwin (1887-1961): 28, 405-407, 431, 433, 435, 455, 458, 461, 463

Sechenov, Ivan M. (1829-1905): 190-192

Sechwalbe, Albert (1844-1916): 83

segregación, ley de la: 119

selección natural: controversia sobre la: 53-72, 274-278; teoría sintética de la selección natural, 288-311

Sherrington, Charles, Scott (1857-1952): 28, 170, 190, 191, 198-211, 227, 231, 248, 324

Smuts, J. C.: 228

Sorensen, Soren (1868-1939): 353

Spemann, Hans (1869-1941): 100, 248-272, 309

Stevens, Nettie M. (1861-1912): 141

Strasburger, Eduard (1844-1912): 83

Sturtevant, A. H. (1891-1971): 146-148, 150

Sutton, Walter (1877-1916): 136

Sumner, James B. (1887-1955): 354-355

Svedberg, Theodor (1884-1971): 353, 354

Synge, Richard L. M. (1914-[1994]): 356

Tatum, E. L. (1909-[1975]): 418-422, 429

traducción (reacción): 454

transcripción (reacción): 453

transformación (bacteriana), principio de: 427, 428

Troland, L. T.: 413
Tschermak, Erich von (1871-1962): 121
Tswett, Michael Semenovich (1872-1919): 355
Van't Hoff, Jacobus (1852-1911): 175
variaciones continuas y discontinuas: 61-63, 111-118
Virchow, Rudolf (1821-1902): 200, 322
virus, como herramienta de investigación en el campo de la genética molecular: 423-427
vitalismo: 36, 37, 227, 228
Vries, Hugo (1848-1935): 25, 56-72, 107, 108, 121, 139
Wallace, Alfred Russel (1823-1913): 55
Warburg, Otto (1883-1970): 336-343, 362-380
Watson, James D. (1928-[¿?]): 431, 432, 435-439, 442-446, 448, 449, 451, 452, 454, 460-462
Weinberg, Wilhelm (1862-1937): 276-278
Weismann, August (1834-1914): 51, 52, 54, 108, 109, 246, 248, 259
Weiss, Paul (1898-[1989]): 248, 263, 264
Weldon, W. F. R.: 126, 127
Wheeler, W. M.: 66
Whitehead, Alfred North (1861-1947): 229
Whitman, C. O.: 99, 100
Wieland, Heinrich (1877-1967): 376, 377
Wilkins, Maurice (1916-[2004]): 400, 437-439, 446
Wilson, E. B. (1856-1939): 99, 100, 103, 137-138, 141, 145, 146, 266, 267
Wohler, Friedrich (1800-1882): 326
Woods Hole, laboratorio de biología marina de: 99, 100
Wright, Sewall (1889-[1988]): 289-291, 295, 297-299, 408

Zervas, Leonidas (1902-[1980]): 355
zimaza: 332-335

I. LA INFLUENCIA DEL PENSAMIENTO DARWINIANO EN LA BIOLOGÍA DE FINES DEL SIGLO XIX

[1] Las mutaciones de De Vries (es decir, lo que en la terminología de nuestros días se llamarían *macromutaciones*) eran diferentes de las mutaciones (micromutaciones) comúnmente mencionadas en la biología moderna. Por desgracia, el mismo término se emplea para designar a ambas, pero el concepto de De Vries postulaba cambios de un solo paso mucho más grandes que los que aceptamos hoy. Las dos ideas tenían en común sólo el hecho de que a ambos tipos se los consideraba como discretos y hereditarios.

[1] Hoy decimos que tales rasgos están "ligados a un sexo". La expresión *limitados a un sexo* se refiere hoy a los caracteres controlados por factores que no se hallan localizados en los cromosomas sexuales, pero se expresan de manera diferente en los machos y en las hembras (probablemente, debido a diferentes ambientes hormonales). La calvicie es un carácter limitado a un sexo, mientras que la hemofilia o el daltonismo están ligados a un sexo. A lo largo de este capítulo, estos términos se emplearán en su sentido moderno.

[1] Se llama *monismo* a cualquier clase de creencia filosófica en la unidad última de todo el conocimiento. Así el materialismo como idealismo son filosofías monistas, como lo indica el hecho de que la Sociedad de Monistas haya sido fundada en 1906 conjuntamente por Ernst Haeckel (materialista) y por Wilhelm Ostwald (idealista).

[*] La Universidad Imperial de San Petersburgo (1821-1918), durante el periodo soviético (1918-[1991]), fue designada Universidad Estatal de Leningrado, y actualmente es conocida como Universidad Estatal de San Petersburgo. [E.]

[1] Matemáticamente, esto podría escribirse $p^2 + 2pq + q^2 = 1.0$. Donde *p* es la frecuencia del alelo dominante (por ejemplo, A) y *q* es la frecuencia del alejo recesivo (por ejemplo, a) en el conjunto de la población. p^2 puede leerse como AA, *pq* como Aa y q^2 es aa.

⋆ Para la primera edición electrónica se han actualizado los nombres de los espacios geográficos que, sobre todo por situaciones sociopolíticas, modificaron su denominación. [E.]

[2] En los Estados Unidos, la genética mendeliana fue bien recibida, pero los fines y métodos de la historia natural estaban desprestigiados. En Inglaterra, la historia natural se consideraba válida, pero hacia la década de 1920, a causa de la obstinación de Bateson referente a los cromosomas, la magnitud y el entusiasmo despertado por la teoría cromosómica-mendeliana habían menguado. En Francia y Alemania ambas ideas provocaban considerable escepticismo.

[1] La definición bioquímica de la respiración no debe confundirse con el término fisiológico, más general, que designa la inhalación y la expulsión de aire de los pulmones (es decir, con la respiración en la acepción vulgar).

[2] El término *oxidación* designa un proceso químico, en el que no necesariamente interviene el elemento oxígeno. El oxígeno molecular es un "agente oxidante" (es decir, acepta electrones) en muchas clases de reacciones, de donde se deriva el término *oxidación*.

[3] *Die organische Chemie in ihre Anwendung auf Agricultur und Physiologie* (Brunswick, 1840), traducido al inglés como *Organic Chemistry in its Application to Agriculture and Physiology* (Londres, 1840); y *Die Tierchmie oder die Organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie* (Brunswick, 1842), traducido como *Animal Chemistry, or Organic Chemistry in its Application to Physiology and Pathology* (Londres, 1842).

[4] *Química estructural* es el término con que se designa la rama de la química que trata de determinar la estructura de los compuestos. Friedrich August Kekulé, quien fue el primero en postular la estructura del anillo de benceno, fue uno de los adelantados en la constitución de la química de los compuestos orgánicos.

[5] La hemoglobina contiene hierro como parte de la estructura del anillo heme; el oxígeno se liga al hierro.

[1] La *hemoglobina* es la molécula portadora de oxígeno principal de los glóbulos rojos de la sangre; la *mioglobina* es una molécula de forma muy semejante, que cumple la función de llevar oxígeno a las células musculares.

ÍNDICE

Prólogo
Reconocimiento
Introducción
Croquis de la biología contemporánea
Factores determinantes del surgimiento de la biología del siglo XX
Filosofía y biología
Conclusión

I. La influencia del pensamiento darwiniano en la biología de fines del siglo XIX
La ciencia de la morfología
La rebelión contra la morfología
Conclusión

II. Rebelión contra la morfología I: Los orígenes de la embriología experimental
La teoría del mosaico
El programa de *Entwicklungsmechanik* de Roux
La reacción al programa de la *Entwicklungsmechanik*

III. Rebelión contra la morfología II: Herencia y evolución
Las variaciones continuas y las discontinuas
La obra de Mendel y su olvido
La recepción que se dio al mendelismo: 1900-1910
Establecimiento de la teoría cromosómica: El mendelismo de 1900 a 1915
Reacciones a la teoría mendeliano-cromosómica: 1915-1930

El mendelismo y la evolución
Conclusión

IV. El materialismo mecanicista y su metamorfosis: Fisiología general, 1900-1930
Los orígenes de la fisiología mecanicista de Loeb
La reacción ante el enfoque mecanicista de Loeb
Los arcos reflejos: Ivan Pavlov
Charles Scott Sherrington y la integración nerviosa
Equilibrio interno en los sistemas fisiológicos: L. J. Henderson y W. B. Cannon
La distinción entre el materialismo mecanicista y el dialéctico u holístico
Biología y sociedad: Orígenes y metamorfosis de la filosofía mecanicista

V. La convergencia de disciplinas: Embriología, genética y evolución, 1915-1960
La síntesis embriológica
Hans Spemann y la *Entwicklungsmechanik*
La síntesis evolutiva
Los primeros pasos hacia una genética de la población
La genética mendeliana y el estudio de las poblaciones naturales
La teoría sintética de la selección natural
Conclusión

VI. Los fundamentos químicos de la vida: El desarrollo de la bioquímica en el siglo XX
La respiración celular
Los antecedentes en el siglo XIX
La zimasa y las primeras teorías de la acción enzimática
Proteínas y enzimas, 1900-1930
Warburg y la oxidación biológica

Bioquímica y filosofía
Conclusión

VII. El origen y desarrollo de la biología molecular
La naturaleza de la biología molecular
Los antecedentes químicos y físicos de la genética molecular
El enfoque de los estructuristas
El origen de la escuela informacionista
El desarrollo de la escuela bioquímica de genética
Desarrollo del enfoque informacionista unificado
Conclusión

Bibliografía
Índice analítico

El legado darwiniano sentó para las ciencias de la vida una fecunda riqueza metodológica, base de los avances que en nuestro siglo han producido una auténtica revolución que se expresa en el florecimiento de complejas disciplinas: la bioquímica, la biología molecular, la embriología, la fisiología moderna. Más allá del naturalismo descriptivo de la transformación iniciada por Charles Darwin, el desarrollo de la biología en la época contemporánea se debe a su profunda diferencia respecto a la ciencia decimonónica; tal es el punto de partida de Garland Allen en esta historia interpretativa de la biología en nuestro tiempo. Allen narra en siete capítulos el portentoso despliegue de imaginación y talento, trabajo y disciplina que ha significado ese progreso científico, que ha situado a la biología en el primer plano de las preocupaciones humanas más profundas. *La ciencia de la vida en el siglo xx* es, por lo demás, una obra dirigida a estudiantes, maestros e investigadores, pero es perfectamente accesible al lector interesado en estos temas.

www.fondodeculturaeconomica.com

ÍNDICE

Prólogo 6

Reconocimiento 8

Introducción 9

- Croquis de la biología contemporánea 13
- Factores determinantes del surgimiento de la biología del siglo XX 16
- Filosofía y biología 23
- Conclusión 29

I. La influencia del pensamiento darwiniano en la biología de fines del siglo XIX 30

- La ciencia de la morfología 33
- La rebelión contra la morfología 41
- Conclusión 55

II. Rebelión contra la morfología I: Los orígenes de la embriología experimental 57

- La teoría del mosaico 67
- El programa de Entwicklungsmechanik de Roux 73
- La reacción al programa de la Entwicklungsmechanik 75

III. Rebelión contra la morfología II: Herencia y evolución 82

- Las variaciones continuas y las discontinuas 85
- La obra de Mendel y su olvido 91
- La recepción que se dio al mendelismo: 1900-1910 95
- Establecimiento de la teoría cromosómica: El mendelismo de 1900 a 1915 104

Reacciones a la teoría mendeliano-cromosómica: 1915-1930 114
El mendelismo y la evolución 119
Conclusión 124
IV. El materialismo mecanicista y su metamorfosis: Fisiología general, 1900-1930 126
Los orígenes de la fisiología mecanicista de Loeb 129
La reacción ante el enfoque mecanicista de Loeb 137
Los arcos reflejos: Ivan Pavlov 140
Charles Scott Sherrington y la integración nerviosa 150
Equilibrio interno en los sistemas fisiológicos: L. J. Henderson y W. B. Cannon 160
La distinción entre el materialismo mecanicista y el dialéctico u holístico 173
Biología y sociedad: Orígenes y metamorfosis de la filosofía mecanicista 178
V. La convergencia de disciplinas: Embriología, genética y evolución, 1915-1960 186
La síntesis embriológica 189
Hans Spemann y la Entwicklungsmechanik 189
La síntesis evolutiva 206
Los primeros pasos hacia una genética de la población 206
La genética mendeliana y el estudio de las poblaciones naturales 210
La teoría sintética de la selección natural 218
Conclusión 233
VI. Los fundamentos químicos de la vida: El desarrollo de la bioquímica en el siglo XX 236
La respiración celular 240

Los antecedentes en el siglo XIX 244
La zimasa y las primeras teorías de la acción enzimática 251
Proteínas y enzimas, 1900-1930 260
Warburg y la oxidación biológica 274
Bioquímica y filosofía 285
Conclusión 290
VII. El origen y desarrollo de la biología molecular 292
La naturaleza de la biología molecular 295
Los antecedentes químicos y físicos de la genética molecular 298
El enfoque de los estructuristas 300
El origen de la escuela informacionista 304
El desarrollo de la escuela bioquímica de genética 309
Desarrollo del enfoque informacionista unificado 320
Conclusión 344
Bibliografía 352
Índice analítico 382